

TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES URINAIRES PAR L'ACIDE MANDÉLIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le mercredi 1^{er} décembre 1937

PAR

Louis-Alfred CAPÉRAA
né à Espéchede (Basses-Pyrénées), le 9 novembre 1910

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUVERGEY, professeur	<i>Président.</i>
		WANGERMEZ, professeur	} <i>Juges</i>
		DARGET, agrégé	
		DERVILLÉE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE

18, RUE DU PEUGUE, 18

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548421_0004

TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES URINAIRES PAR L'ACIDE MANDÉLIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mercredi 1^{er} décembre 1937

PAR

Louis-Alfred CAPÉRAA

né à Espéchède (Basses-Pyrénées), le 9 novembre 1910

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUVERGEY, professeur	} <i>Président.</i>	
		WANGERMEZ, professeur		
		DARGET, agrégé		} <i>Juges</i>
		DERVILLÉE, agrégé		

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, RUE DU PEUGUE, 18

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen.....	M. MAURIAC
Assesseur.....	M. LABAT
Doyen honoraire.....	M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale.....(MAURIAC. DUPÉRIÉ	Physiologie..... FABRE.
Clinique chirurgicale et gynécologique..... GUYOT. PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie... ROCHER
Clinique chirurgicale.....	Clinique médicale des maladies des enfants..... CRUCHET.
Pathologie et thérapeutique générales..... CARLES. ANDERODIAS.	Chimie biologique et médicale..... MACHEBOEUF.
Clinique d'accouchements.	Physique médicale et pharmacutique..... WANGERMEZ.
Anatomie pathologique et microscopie clinique..... DAMADE VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques..... BONNIN
Anatomie.....	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques... PETGES.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUIL. LEURET.	Clin. des mal. des voies urinaires... DUVERGEY
Hygiène.....	Clinique des maladies nerveuses et mentales.... ABADIE
Médecine légale et déontologie.....	Clinique d'oto-rhino-laryngologie... PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale.. RECHOU CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Chimie.....	Hydrologie thérapeutique et climatologie..... GREYX
Botanique et matière médicale.....	Clinique odonto-stomatologique... DUBECQ.
Pharmacie.....	
Zoologie et parasitologie.	
Médecine expérimentale..	
Clinique ophtalmologique. TEULIÈRES.	

LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRÉNS (Maladies mentales).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÈGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	N.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Anatomie	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie	N.		MASSE.
			DARGET.
			N.
Médecine générale.....	{	Obstétrique	RIVIERE.
		Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
		Oto-Rhino Laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
		Physique médicale.....	N.
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Anatomie..... J. BEAUVIEUX.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Physiologie..... N.	Physique médicale et pharmacutique N.
Médecine opératoire..... JEANNENEY.	Médecine légale..... DERVILLÉE
Accouchements..... RIVIÈRE.	Urologie..... DARGET
Pathologie médicale..... DELMAS-MARSALET.	Botanique..... GIRARD.
Ophtalmologie..... CABANNES (en congé)	Bactériologie..... MOUREAU
Puériculture..... FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique..... POPLAWSKI
Pharmacie galénique..... N.	Chimie minérale..... N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..... M. N.
Le Secrétaire de la Faculté: ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA MERE

A MON FRERE, A MA SŒUR ET BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A MON AMI LE DOCTEUR H. DE REYNAL

AU DOCTEUR H. DUVERGEY

ASSISTANT D'UROLOGIE

En reconnaissance des conseils qu'il nous a prodigués au cours de l'élaboration de notre thèse.

AU DOCTEUR ORAISON

ANCIEN CHEF-ADJOINT DE CLINIQUE CHIRURGICALE

ANCIEN AIDE DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

Ses conseils et ses renseignements nous ont été d'une aide précieuse.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MES MAITRES

DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. DERVILLEE
CHARGÉ DU COURS COMPLÉMENTAIRE DE MÉDECINE LÉGALE
CHEF DU LABORATOIRE DE MÉDECINE LÉGALE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DARGET
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

*Vous avez bien voulu mettre
à notre disposition des docu-
ments précieux pour notre
thèse.*

*Hommage de notre vive et
respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR WANGERMEZ
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUVERGEY

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES VOIES URINAIRES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'UROLOGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Monsieur le Professeur,
Nous avons été heureux, au
cours de nos études, de suivre
votre enseignement dans votre
service hospitalier. Vous nous
avez fait l'honneur de prési-
der notre thèse.*

*Veillez trouver ici l'ex-
pression de notre profonde
reconnaissance.*

INTRODUCTION.

Les travaux considérables publiés à l'étranger, surtout en Angleterre et aux Etats-Unis, sur un nouvel antiseptique urinaire, ont amené son introduction en France et son essai clinique. Ce produit possède, dans certaines conditions, un pouvoir bactéricide très puissant, particulièrement vis-à-vis du colibacille. En nous appuyant sur ces travaux, sur des statistiques et sur des observations personnelles, nous allons essayer d'avoir une notion exacte de la valeur de l'acide mandélique comme antiseptique urinaire ; nous donnerons ensuite sa posologie et ses indications.

PLAN GENERAL.

Nous diviserons ce travail en deux parties :

1° La première partie fera l'objet d'un court résumé sur les facteurs des infections urinaires et surtout des colibacilloses. Nous étudierons le germe et nous insisterons sur la question du terrain colibacillaire.

2° La deuxième partie traitera de la médication mandé-
lienne. Nous verrons successivement :

- a) L'historique ;
 - b) L'acide mandélique (composition chimique, toxicité, pouvoir bactéricide, mode d'action) ;
 - c) Les dérivés de l'acide mandélique (mode d'action) ;
 - d) Les résultats cliniques étrangers (échecs, accidents) ;
 - e) Nos observations, nos résultats ;
 - f) La posologie ;
 - g) Les indications et contre-indications.
-

PREMIERE PARTIE

INFECTIONS URINAIRES - ETIOLOGIE PATHOGENIE

Le passage de colibacilles, de staphylocoques ou d'autres microbes dans l'urine est un fait relativement banal.

Vincent a démontré que les glomérules de Malpighi permettaient physiologiquement le passage de colibacilles : le pelotonnage de l'artère avec circulation ralentie, la constitution embryologique du vaisseau, la présence d'un sphincter sur l'artère efférente, augmentant la tension en amont, sont autant de facteurs de colibacillurie.

De nombreux auteurs, en cultivant systématiquement des urines prélevées aseptiquement sur des sujets normaux ou pathologiques, ont obtenu des cultures positives dans une faible proportion (10 à 20 %).

Ces deux faits prouvent l'existence d'une bactériurie sans présence d'infection locale ni de phénomènes généraux.

Il est évident que si l'apport microbien est abondant et si, d'autre part, des conditions d'ordre divers, affaiblissement de l'état général, difficulté ou retard à l'évacuation urinaire, diminution du pouvoir antiseptique de l'urine, interviennent, les risques d'infection s'accroissent, et le passage microbien banal, agissant sur une muqueuse irritée, provoquera son inflammation et la pullulation microbienne.

La recrudescence des infections urinaires dans les milieux aisés des grandes villes, a permis d'étudier l'étiologie et la pathogénie de ces affections.

A. AGENTS MICROBIENS.

Si nous prenons les statistiques, nous trouvons le colibacille dans 70 à 80 % des cas de pyélonéphrites, de pyélites et de cystites. Les autres germes, bacilles ou cocci intervenant dans le reste des cas. La grande proportion d'affections à colibacilles d'une part, l'analogie pathogénique et souvent symptomatique des infections urinaires à différents microbes d'autre part, nous permettent de considérer le colibacille comme le principal agent pathogène. D'ailleurs depuis qu'Heitz-Boyer a défini le syndrome entéro-rénal, il est convenu d'appeler « colibacilloses » urinaires, les affections du tractus urinaire sans distinction du germe et dont la source est surtout intestinale. Aussi, nous efforçons-nous, dans un bref résumé, de faire un rappel de nos connaissances actuelles sur le colibacille, et surtout sur le terrain colibacillaire.

Le colibacille.

Le colibacille ou bactérium coli est l'hôte le plus fréquent de l'organisme. Il est présent dans le tube digestif dès les premières heures de notre vie, même avant toute alimentation (Escherich). Il s'y multiplie avec abondance et, chaque jour, nous en ingérons des quantités considérables dans l'eau, le lait, les aliments, sans en ressentir le moindre malaise. Cela nous confirme sa forte vitalité et son peu de virulence en temps ordinaire.

Vitalité. — Le colibacille est très résistant aux agents physiques et chimiques. Cependant, la réaction du milieu dans lequel il vit, paraît avoir une influence considérable sur sa croissance et sa vie. Ce fait avait déjà attiré l'attention des bactériologistes. On n'ignorait pas, en effet, que les agents microbiens ne pouvaient pas se développer dans des

milieux trop alcalins ou trop acides ; aussi s'efforçait-on, par des procédés titrimétriques, à ramener les milieux de culture au voisinage du point neutre. Dès l'ère pasteurienne, on alcalinisait les urines pour favoriser la prolifération microbienne.

Clark s'éleva contre cette technique, qu'il qualifiait de grossière, et montra tout l'intérêt qu'il y avait à posséder une connaissance exacte de la réaction vraie des milieux c'est-à-dire du pH.

Par la suite, Shohl et Janney, étudiant la croissance du colibacille dans l'urine en faisant varier la concentration de l'ion hydrogène, conclurent qu'un pH de 4,6 à 5 suffisait à arrêter sa prolifération. Depuis, on a estimé les valeurs du pH optima et minima entre lesquelles le colibacille pouvait vivre. Des constatations faites, il est permis de fixer les limites du pH entre 4,6 et 8, le maximum de vitalité étant entre 6 et 7.

Virulence. — Le bacille, peu virulent ordinairement, peut, dans certaines conditions, d'ordre local surtout, donner lieu à des infections diverses mais, en général, jamais mortelles. Il agit par lui-même ou par ses produits de sécrétion : indol, toxines.

Siège : porte d'entrée. — Appareil digestif. L'origine des troubles digestifs et intestinaux dans la genèse des colibacilloses urinaires a été reconnu par tous les auteurs depuis qu'Heitz-Boyer a insisté sur cette notion étiologique. En effet, si le germe fait partie, à l'état normal, de la flore intestinale, il suffit de conditions favorables, en particulier la stase colique droite, pour exciter sa virulence. Franchissant la paroi intestinale, il passera dans le sang pour être déversé dans l'appareil urinaire.

Il faut signaler également, comme point de départ infectieux, les atteintes des voies excrétrices des glandes annexes : voies biliaires, voies pancréatiques ; les affections

des parties supérieures du tractus digestif : parotidites, amygdalites et caries dentaires auxquelles les Américains attachent une si grande importance dans l'étiologie des pyélo-néphrites.

Appareil génito-urinaire. Le colibacille, hôte normal de l'urèthre, peut, à la suite d'un cathétérisme urétral fait malproprement, pénétrer dans la vessie. Chez la femme, qui est plus souvent infectée que l'homme, la brièveté de l'urèthre, la proximité de la région anale, la fréquence des affections génitales (vaginite, salpingite, métrite) dans lesquelles on trouve du colibacille, sont autant d'éléments pour favoriser l'infection.

Mode de pénétration :

1° Voie descendante.

a) Voie sanguine : c'est la plus fréquente. Le bacille émigre du foyer infectieux, passe dans le sang (phase septicémique), et, de là, dans l'appareil urinaire où il va métastaser (phase urinaire).

b) Voie lymphatique : elle n'est pas admise par tous les auteurs. Elle semble possible si l'on en croit Cambassedes et Bourgeois (in *Presse médicale*, samedi 17 août 1935). Ces auteurs concluent : « Il est facile de déterminer, soit sur le chat, soit sur le lapin, une infection sanguine passagère suivie d'une inflammation durable des voies urinaires par l'injection, dans les ganglions mésentériques, d'une dose déterminée d'une culture de colibacilles virulents. »

2° Voie ascendante.

Voie canaliculaire ou uréthrale. Cette pathogénie fut, à l'origine, seule admise. Elle est possible si l'on constate un reflux vésico-urétéral. A l'état normal, l'urine ne peut

refluera dans l'uretère par suite des fibres musculaires vésicales qui obturent l'extrémité inférieure des uretères; mais il existe des cas où le sphincter est forcé :

a) Par altération pathologique : néoplasme, ulcération tuberculeuse ;

b) Par réaction inflammatoire : cystite ;

c) Par forçement du sphincter : rétention rénale avec urétéro-hydronephrose. En présence d'infections urinaires, il faudra donc rechercher leurs causes dans les voies génitales externes ou dans la prostate, mais on n'oubliera pas que, même dans ces cas, la voie sanguine peut être en cause.

B. LE TERRAIN.

1° Prédispositions d'ordre général.

Etat de résistance. — Le mauvais état général, la fatigue, le refroidissement, le surmenage, facilitent l'attaque de l'organisme par le colibacille. L'ingestion d'eau ou d'aliments souillés de races de colis virulents peut, dans ces conditions, déterminer une infection intestinale aiguë, entérite ou simple diarrhée, et provoquer une métastase urinaire par invasion microbienne du tractus urinaire.

Les affections acquises, syphilis ou tuberculose, par affaiblissement de la résistance individuelle, préparent le terrain, et il est hors de doute que le traitement spécifique ou réminéralisant aide singulièrement la thérapeutique anti-colibacillaire.

Age et sexe. — L'adulte est le plus souvent frappé et la femme incontestablement plus que l'homme. Chez elle, les troubles hépatiques, les ptoses intestinales facteurs de constipation, le rein mobile, les coudures urétérales, les infections génitales et surtout la grossesse en sont les principaux éléments.

Condition de vie. — Le sédentarisme, ennemi du tube digestif, les mauvaises conditions hygiéniques d'ordre alimentaire, physique ou moral, qui règnent dans les gros centres, font que, peut-être, nous sommes plus sujets à la colibacillose.

Vice d'alimentation. — Les erreurs alimentaires tiennent une place importante dans l'étiologie des affections urinaires. La phobie de l'hypertension, de l'arthritisme, en général, l'attrait des ligues naturistes ont amené, avec le régime végétarien et l'abus de l'eau, un lot important de colibacillaires.

Dans une leçon sur « les colibacilloses urinaires », le professeur Duvergey attribuait la recrudescence de ces affections dans les grandes villes et les milieux aisés à une alimentation végétarienne appliquée d'une façon trop stricte.

Le régime végétarien, et surtout *fruitarien*, riche en bases, n'est pas aussi favorable à ces malades qu'on aurait pu l'escompter. Beaucoup voient leur infection diminuer lorsqu'ils quittent ce régime excessif.

Une alimentation trop riche en matières alcalines agit, soit en *spoliant l'organisme de réserves acides*, et particulièrement de l'acide phosphorique qui, s'éliminant sous forme de phosphates, est préjudiciable à la nutrition et amène un affaiblissement de la résistance individuelle, soit en entraînant l'*alcalinisation* des urines par formation de phosphates bi-métalliques considérés neutres en raison du fait que leur acidité, due au dernier hydrogène de PO^4H^3 , ne commence à être saturé qu'à un $\text{pH} = 9$, valeur sensiblement plus élevée que la neutralité ; il s'ensuit une *modification chimique* qui peut devenir irritante pour la muqueuse urinaire et favorable au développement du colibacille.

2° Prédispositions d'ordre local.

A. *Facteurs mécaniques.*

Appareil digestif. — La constipation, la stase colique droite sont considérées par tous les auteurs comme les principaux facteurs d'infection. Toutes malformations ou lésions viscérales, capables d'arrêter le cours normal des matières, seront donc des causes efficientes d'infection : ptoses, caecum mobile, brides, rétrécissements, appendicite chronique, compression due à la grosseesse.

La stase stercorale est si souvent à l'origine des affections urinaires qu'une thérapeutique efficace de cette stase évite souvent des rechutes constatées après amélioration et même stérilisation du syndrome urinaire. La constipation, avec présence de colibacillose, est mal tolérée et attire l'attention du malade ; elle s'accompagne de sensation générale de malaise, de sueurs, de palpitations, de vertiges, d'envie de vomir. Ces signes d'auto-intoxication sont souvent constatés en même temps que ceux de l'infection urinaire.

Appareil urinaire. — Les lésions antérieures, les malformations de l'appareil excréteur (hydronéphrose, dilatation urétérale, coudures, rétrécissements, diverticules vésicaux, prostatites) favorisent la localisation du bacille à ce niveau du fait de la gêne apportée à l'évacuation de l'urine. L'amélioration donnée par les lavages du bassinot, traitement classique qui évite la rétention et la stagnation des urines, en est la preuve formelle.

B. *Facteurs biologiques.*

En dehors des facteurs purement mécaniques tels que la constipation, il faut noter l'influence des produits toxiques émis par le colibacille : les *toxines colibacillaires*. Vincent en a isolé deux :

1. Une endotoxine.

Elle agit sur les muqueuses intestinales et urétérales ; elle provoquerait à leurs niveaux une irritation et se traduirait au point de vue intestinal par de la diarrhée. Cette irritation semble créer, aux dépens des muqueuses, un état de sensibilisation et même d'anergie favorable à la prolifération du colibacille.

2. Une exotoxine.

Elle donnerait des phénomènes d'irritation nerveuse, par intoxication du plexus sympathique ; elle modifierait le tonus des muscles lisses viscéraux et ralentirait les mouvements péristaltiques intestinaux. Au niveau des voies urinaires supérieures, l'exotoxine, en produisant une névrite du plexus sympathique, aboutit à une atonie pyélo-urétérale dans un premier temps, qui ne tarde pas à être remplacée par une dilatation d'origine dynamique. Ainsi, le colibacille, à la faveur de la stase et de l'anergie, trouvera-t-il un terrain de choix pour sa croissance

L'action des deux toxines est-elle simultanée ? Ou bien se fait-elle sentir alternativement ? Il semble que la dilatation précéderait l'infection ; deux faits confirmeraient cette hypothèse :

1° Le laboratoire nous montre que l'exotoxine neurotrophe est déjà formée dans les cultures jeunes ;

2° La clinique nous apprend qu'à l'origine des pyélites et des pyélonéphrites, on trouve, en général, des phénomènes de cystites. Ceci permettrait de comprendre l'action paralysante de la toxine sur les méats urétéraux, favorisant l'installation du reflux vésico-urétéral. Si on admet, d'autre part, l'hypothèse, très vraisemblable, à savoir que la dilatation pyélo-urétérale observée, est due à une névrite sympathique, on comprend que cette dilatation, produite au cours de la phase septicémique du colibacille, préexiste à

l'infection. Cette question, encore très complexe, s'éclaire chaque jour davantage.

Les hormones oestrogènes. — Dans la pyélonéphrite gravidique, un autre facteur intervient : c'est l'action des hormones oestrogènes. Elles apparaissent au début de la grossesse en même temps que des modifications de l'équilibre vago-sympathique, tels que troubles vaso-moteurs, digestifs et cutanés, constipation. On a essayé d'établir une relation de cause à effet entre ces phénomènes. Hortolomei, Gorgesco, de Bucarest, ont prouvé l'action locale des substances oestrogènes sur les uretères et le bassin. Ces hormones auraient une action inhibitrice sur le sympathique. La diminution de la motricité et de la sensibilité provoquerait une parésie intestinale et urétérale entraînant stase coecale et urinaire.

3° Facteur chimique.

Les modifications chimiques des urines ont une place importante dans la genèse des affections du tractus urinaire. Il ne faut pas oublier que l'urine constitue un milieu favorable à la culture de nombreux microbes. Il n'est donc pas étonnant de voir le colibacille ou l'entérocoque, qui vivent dans les milieux les plus pauvres, s'y reproduire avec d'autant plus de facilité que les anticorps, contenus dans les humeurs, sont arrêtés par le rein ou détruits par l'acidité urinaire et n'exercent plus ici leur action antiseptique.

La stérilité urinaire dépendra donc des variations de sa réaction, c'est-à-dire de son pH.

Fisch, dans le *Journal d'urologie* (n° 2, juillet 1931), attribue à l'action chimique de l'urine une réaction irritative à laquelle répond une période inflammatoire, réactionnelle, suivie elle-même d'une réaction infectieuse avec présence du germe in situ.

Les statistiques de Contrexéville montrent, d'autre part, une grande proportion d'urines hypoacides parmi les colibacilluriques. Ces constatations montrent bien le *pouvoir antiseptique* de la *réaction acide* des urines ; nous verrons, par la suite, la part de vérité qu'il y a dans cette assertion.

L'acidité urinaire est due, en grande partie, à l'acide $\text{Po}^4 \text{H}^3$ sous forme de phosphates mono-métalliques et aux acides organiques. Elle est fonction du régime, de la diurèse et de coefficients personnels.

Le régime. — Le régime végétarien, par la forte proportion de bases qu'il contient, amène l'alcalinité des humeurs ; il sature le dernier hydrogène de $\text{Po}^4 \text{H}^3$ et forme des phosphates bi-métalliques qui n'interviennent pas dans la réaction urinaire.

Le régime carné est acidifiant, mais si, au niveau de l'intestin, il existe des fermentations albuminoïdes créant un déséquilibre azoté alcalin, ces substances passant dans le sang modifieront l'équilibre chimique humoral. Le sang, dont la composition chimique est constante (pH sanguin = 7,3 à 7,4), se défendra par l'excrétion de bases et créera l'alcalinité des urines. L'origine de la formation de microcristaux, dont Fisch et Le Lorier font des éléments d'irritation de la muqueuse urinaire, serait, en partie, due à ces phénomènes intestinaux suivis de déséquilibre humoral.

Le régime cétogène rigoureux, c'est-à-dire constitué uniquement par des corps gras, à l'exception de glucides et de protides, élève considérablement le taux des acides organiques.

La diurèse. — Les acides organiques de l'urine varient d'une façon très nette avec la diurèse. Tout se passe comme si une diurèse plus rapide entraînait une quantité plus considérable d'acides organiques à travers le rein, les soustrayant à leur utilisation par l'organisme.

Variations personnelles. — Les variations personnelles, même chez des sujets normaux, sont dues à un coefficient particulier du métabolisme intermédiaire.

**

En résumé, nous avons vu l'importance du terrain dans la localisation du colibacille sur l'appareil urinaire. Ce terrain est préparé par les modifications apportées par la stase intestinale ou urinaire. Par l'action de la toxine colibacillaire, par l'action favorisante vis-à-vis du colibacille de l'alcalinité des urines, par les irritations chimiques apportées par des phénomènes de fermentation (proteus), ou de putréfaction (stase).

Nous avons vu également quelle était l'origine des colibacilloses urinaires. Nous nous attacherons donc, si nous voulons chasser le germe urinaire, à connaître la source de l'infection et à la tarir. Pour cela, nous lèverons tout obstacle mécanique susceptible d'entraîner la stase intestinale ou rénale. Nous chercherons le foyer infectieux : cholécystites, parotidites, amygdalites, suppurations dentaires, qui pourraient métastaser au niveau de l'appareil urinaire et nous le traiterons. Dans un deuxième temps, nous nous attaquerons au coli.

Pour assurer l'antisepsie des voies urinaires, nous pouvons agir, au point de vue médical, de deux manières : soit indirectement, en excitant les défenses humorales de l'organisme, soit directement en tuant les microbes infectieux par des agents chimiques. Les deux procédés ont donné des résultats excellents ; mais il semble plus logique d'employer, dans un milieu où les réactions humorales ne se font plus sentir, des moyens chimiques.

Le colibacille vit avec prédilection dans des urines hypoacides et même légèrement acides. Il trouve ainsi un milieu favorable à son développement et ceci d'autant plus que les anticorps contenus ordinairement dans les humeurs

sont bloqués par le rein et n'agissent pas dans le milieu urinaire. *La réaction seule de l'urine intervient pour lutter contre l'infection.* Les Anglais avaient compris ce fait et, depuis longtemps, ils administraient à leurs patients des doses massives d'alcalins, puis, brutalement, les réacidifiaient. Ils avaient remarqué qu'avec ce traitement le colibacille ne pouvait s'adapter et disparaissait. Il y a donc avantage à modifier brusquement le milieu de tout infecté urinaire.

Nous atteindrons ce but par un régime et par des médicaments. Une alimentation constituée par de la viande, du poisson et des fromages, est acidifiante par production de phosphates acides et d'acides organiques ; nous éliminerons les légumes et les fruits riches en bases.

Nous formulerons de l'acide phosphorique, de l'acide benzoïque, du chlorure de calcium, les sels d'ammonium.

En plus des modifications apportées au milieu, l'action des antiseptiques favorisera la stérilisation. Le plus employé est l'hexaméthylène-tetramine ou uroformine ; cette substance libère du formol en milieu acide et comme elle est éliminée par le rein, elle n'agit que si l'urine est acide. On emploie aussi le salol, les substances colorantes, les métaux colloïdaux et les balsamiques.

La multiplicité des traitements montre combien il est difficile de lutter contre les affections urinaires chroniques, récidivantes. La médication de choix serait celle qui permettrait d'agir et sur le terrain et sur le germe. Un tel médicament, pour réaliser la stérilisation certaine du tractus urinaire, doit associer des propriétés acidifiantes et une action antiseptique. Les Anglais, avec Rosenheim, semblent avoir trouvé cette formule par l'emploi des sels de l'acide mandélique.

DEUXIEME PARTIE

LA MEDICATION MANDELIENNE.

Une série de constatations cliniques et expérimentales ont permis à Rosenheim de découvrir le pouvoir antiseptique de l'acide mandélique. Les premiers faits intéressants ont été recueillis à la Clinique Mayo. Nous allons essayer de tracer, dans l'histoire, les étapes successives qui ont amené par déductions thérapeutiques, l'application de ce nouveau produit dans le traitement des affections urinaires.

I. — HISTORIQUE.

Première étape : Application du régime cétogène. — L'emploi systématique du régime cétogène (ketogenic diet) dans le traitement de l'épilepsie conduisit deux auteurs américains, A.-L. Clark et H.-F. Helmholz, à constater deux faits :

1° L'urine d'épileptique, soumis au régime, restait claire et stérile pendant plusieurs jours, bien qu'aucune précaution d'asepsie n'eût été prise.

2° L'urine de diabétique avec acidose était moins sujette à la décomposition que celle des autres malades.

Ces auteurs conclurent que le haut degré d'acidité produit, soit par le régime, soit par la maladie, suffisait pour arrêter toute prolifération de germes. Il était connu, en effet, que le colibacille ne pouvait vivre dans une urine trop acide. Shohl et Janney, en 1917, ont prouvé que

l'*Escherichia coli* ne se développait plus à partir d'un pH 4,6 à 5 dans l'urine. Il n'en fallait pas davantage pour proposer le régime cétogène, comme thérapeutique des affections urinaires.

Clarck, 1^{er} premier, eut l'occasion de traiter un malade en 1931. A la clinique Mayo, se présenta un malade atteint d'une infection colibacillaire désespérante par sa durée et ses rechutes. Il venait pour la quatrième fois en quatorze mois se faire soigner et il déclara ne pas vouloir sortir tant qu'il ne serait pas guéri. Différents traitements locaux et généraux lui furent appliqués; ils amenèrent la sédation des symptômes, bientôt suivie de rechutes. A. Clarck le mit alors au régime cétogène. Au bout de cinq jours, les symptômes de mictions douloureuses, de brûlures, de pollakiurie cessèrent. En douze jours, la culture des urines se révéla stérile.

Devant ce résultat, le malade insista pour rester dix jours de plus au régime, redoutant les récides. Revu deux ans plus tard, il n'avait eu aucune rechute et ses urines étaient complètement stériles.

Helmholz, la même année, rapporta des observations d'enfants guéris de ces mêmes affections par le régime cétogène.

Depuis cette époque, les observations se sont multipliées en Angleterre et en Amérique.

Dans le *Lancet* (30 septembre 1933), Fuller et Colebrook donnent les résultats qu'ils ont obtenu dans le traitement des infections urinaires post-puerpérales. Sur cinquante-quatre cas soumis au régime, vingt-quatre eurent les urines stériles en un maximum de dix-sept jours, la moyenne étant de neuf jours. Le germe en cause, dans dix-huit cas, était le colibacille; le staphylocoque, le lactis aérogènes intervenant dans les autres.

La bacillurie reparut dans la plupart des cas, mais la reprise du régime la fit cesser aussitôt et ceci d'une façon définitive en moins de deux semaines.

Dans le *British Medical Journal*, Robb nous fait connaître les résultats du traitement cétogène sur seize cas. Cinq malades ont été stérilisés sans intervention d'autre thérapeutique ; cinq autres avec l'aide du nitrate d'ammoniaque pour augmenter l'acidité. Le pH de l'urine était en moyenne de 5,4, et en quatorze jours environ, la plupart des urines étaient claires.

Le régime cétogène n'eut pas d'effets fâcheux sur les cas traités. Robb n'hésita pas à l'employer pour deux malades allaitant leur enfant. Ceux-ci ne présentèrent aucun trouble dans leur santé et leur développement, prouvant bien l'innocuité de ce régime, pourtant si anormal, sur la croissance des nourrissons et par là, son peu d'influence sur la composition du lait.

Malgré tous ces avantages, des difficultés s'opposent à la réalisation systématique de ce régime.

Difficulté d'ordre pratique. — Ce régime, comme on le sait, cherche à limiter les hydrates de carbone et les protéines pour augmenter les lipides : beurre, crème, huile. jusqu'à ce que leur poids soit égal au double ou mieux, au triple ou au quadruple du poids total des autres substances ingérées. Il faut aussi réduire les liquides.

Le régime cétogène exige une discipline rigoureuse dans son application et ne peut être réglé convenablement que dans un milieu surveillé journellement.

Difficulté d'ordre clinique. — L'ingestion de corps gras en quantité considérable ne va pas sans inconvénient dans nos pays habitués au régime mixte. Elle provoque nausées, vomissements, amaigrissement et constipation à laquelle il faut apporter soulagement dès le début. Néanmoins, les cures obtenues par ce régime amenèrent divers auteurs à chercher quelle en était l'origine et nous passons à la deuxième étape.

Deuxième étape : Découverte de l'action bactéricide de

l'acide B. hydroxybutyrique et essais cliniques. — Helmholtz, Dick et d'autres auteurs anglo-américains attribuaient bien à l'acidité urinaire développée par le régime cétogène une action inhibitrice sur le colibacille. Mais ils avaient constaté aussi qu'une urine normale rendue acide par une thérapeutique acidifiante n'a plus les mêmes qualités bactéricides qu'une urine cétonique, et Helmholtz conclut que l'acidité est un facteur important, mais non le seul, et qu'une substance excrétée était l'agent actif.

En 1933, Fuller, sur ces données, fit de nouvelles recherches. Il commença par faire un fractionnement chimique d'une urine qui possédait un pouvoir bactéricide. Après avoir soustrait l'urée, les sels minéraux, les phosphates, les bases et les acides aminés et après s'être assuré, par une série de tests, que ces matières n'apportaient aucun changement dans la propriété bactéricide de l'urine, il se trouva en présence d'acides organiques : acide lactique et corps cétoniques. Il sépara l'acide lactique inactif et il obtint par une série de cristallisations l'acide B. hydroxybutyrique à l'état pur. Cet acide, placé *in vitro*, avec une culture de colibacilles, prouva ses qualités bactéricides. L'agent antiseptique des urines des malades soumis au régime cétogène était donc trouvé. Pour confirmer ce fait, Fuller prépara synthétiquement l'acide B. oxybutyrique : ce dernier, inactif à la lumière polarisée, donna les mêmes résultats.

Il étudia également l'action des autres corps cétoniques ; leur activité est bien moindre et comme ils se trouvent en proportion minime (10 à 15 % environ) par rapport à l'acide B. oxybutyrique, leur action est considérée comme nulle.

Cependant, l'action bactéricide de ce produit n'est pas toujours égale, ainsi que l'avait constaté Helmholtz, avec le traitement cétogène ; elle dépend de l'acidité réelle du milieu urinaire, de son pH. Un pH de 5,5 et au-dessous avec une concentration de 0,5 % d'acide B. oxybutyrique est nécessaire pour stériliser l'urine.

Il en résulte la nécessité :

1° De surveiller en clinique le pH urinaire ;

2° De donner des drogues acidifiantes si le pH est trop bas.

Sur ces constatations, Fuller et Colebrook essayèrent de donner l'acide B. oxybutirique par la bouche, soit comme adjuvant du régime cétogène, soit seul. Son effet, *in vivo*, ne confirma pas les résultats obtenus *in vitro*. Cet acide est brûlé en grande partie dans l'organisme et transformé en acide carbonique et eau. Cook et Braasch concluent dans *J. Urol.* 33 (juin 1935) : « Théoriquement, cette drogue devrait être complètement oxydée, si le corps se trouve dans un état de métabolisme normal. La quantité normale d'hydrates de carbone ingérée, suffit à l'oxyder complètement avant son excrétion par le rein. »

Braasch démontre cependant que l'injection d'acide B. oxybutirique à un pH = 4, dans une vessie infectée, est suivie dans la plupart des cas d'une culture stérile, ceci prouvant cliniquement l'action bactéricide de ce produit.

Troisième étape : Recherche d'un produit doué des mêmes propriétés bactéricides, mais plus stable. — Rosenheim, de Londres, mettant à profit les essais précédents, cherche à obtenir un produit possédant le pouvoir antiseptique de l'acide B. oxybutirique, en même temps que la stabilité et l'innocuité.

Il procéda par tâtonnement ; il essaya d'abord les acides hydroxy-propionique et levulinique. Le premier, bien que possédant une activité bactéricide *in vitro*, lui parut ne pas pouvoir échapper à l'oxydation et il l'abandonna. Le second, étudié par Weintraud en 1894 et reconnu par cet auteur pour être éliminé dans l'urine du chien sans avoir subi la moindre modification, fut administré à deux malades atteintes de pyélonéphrite gravidique. Les résultats ne furent pas excellents et on en abandonna l'essai.

Il se tourna alors vers les acides aromatiques et porta

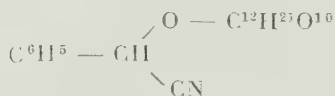
son choix sur l'acide benzoïlacétique et sur l'acide mandélique, laissant de côté l'acide benzoïque et l'acide hippurique dont le pouvoir antiseptique était trop faible par rapport aux autres corps.

L'acide benzoïlacétique possède une action bactéricide considérable et peut être donné à la dose de trois grammes sans effets toxiques. Seulement, après absorption, il est éliminé sous forme d'acide hippurique et d'acide B. phénil B. propionique, d'où son inaction.

L'acide mandélique, par contre, lui, donna d'excellents résultats et c'est sur ce produit, qui, d'après Schotten (1883) et Knoop (1905), était excrété sans modification chez le chien, qu'il fixa son attention.

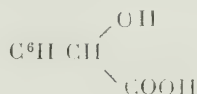
II. — L'ACIDE MANDÉLIQUE.

C'est un corps de la série aromatique. Dénommé ainsi par Fileti en 1878, cet acide est obtenu par l'action de l'acide chlorydrique sur un glucoside cyano-génétique, l'amygdaline (Robiquet, 1830), produit assez répandu dans la nature et que l'on trouve dans les différentes parties de certains végétaux. Le prunus padus, les bourgeons de pyrus malus et du sorbier, de nombreuses rosacées, les amandes des fruits à noyaux et surtout les amandes amères en contiennent en proportions diverses. L'amygdaline de formule



traitée par l'acide chlorydrique chaud et concentré, donne :
 du glucose
 de l'ammoniaque

de l'acide phénylglycolique gauche ou acide mandélique



Il se présente sous forme d'une poudre blanche cristallisée, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther ; il a une odeur de miel et une saveur très acide, en contact avec la muqueuse linguale, il produit une brûlure persistante.

Toxicité et stabilité. — Son action toxique sur le chien est nulle. Depuis les travaux de Schotten et de Knoop, cet acide passait pour être éliminé dans l'urine du chien sans modification, ainsi que nous l'avons déjà vu. Le fait fut confirmé par Rosenheim. Après administration de cinq grammes d'acide mandélique à un chien, celui-ci ne présenta aucun phénomène toxique, à part quelques signes d'intolérance gastrique (vomissements), dûs certainement à la saveur très acide de ce produit, et l'on retrouva deux grammes d'acide dans ses urines. Il est inoxydable dans son trajet intestinal puisque retrouvé en partie ; c'est donc un produit chimiquement stable.

Pouvoir bactéricide. — Son action antiseptique se révéla analogue à celle de l'acide B. hydroxybutyrique. Rosenheim le mit en évidence par deux expérimentations *in vitro*.

1° Avec une concentration de 1 % d'acide mandélique et même de 0,5 %, 5 cc. d'urines restent stériles si l'on ajoute 0 cc. 1 d'une culture de colibacilles venant de différentes souches et à dilutions différentes (1/100, 1/1000), à condition toutefois que le pH soit de 5,3 ou au-dessous. Si le pH est supérieur, l'acide mandélique perd son action bactéricide, comme on le voit dans le tableau ci-dessous.

Culture placée <i>in vitro</i> dans 5 cc. d'urine	Organismes par cc.	1 % d'acide mandélique				0,5 % d'acide mandélique				1 % acide B. oxybutirique
		pH				pH				pH
		5,0	5,3	5,4	5,7	5,1	5,4	5,7		6,2
0,1 cc.	7.000.000	0	0	360	∞	80	∞	∞		580

2° Il prit quatre échantillons d'urines :

a) Urine de contrôle ;

b) Urine après production d'acidose par AzH^4CL ;

c) Urine après ingestion d'acide mandélique et de chlorure d'ammonium ;

d) Urine de contrôle avec de l'acide mandélique *in vitro* ; et les mélangea à une émulsion de colibacilles. Il fit varier le pH pour chacun des quatre échantillons, et vingt-quatre heures après, il détermina le nombre de germes présents. Pour des pH variant entre 5 et 5,5, l'urine, contenant de l'acide mandélique, n'avait plus de colibacilles, alors que les autres échantillons en fourmillaient.

D'après ces expériences, on voit qu'il existe un seuil bactéricide. Pour l'acide mandélique, il dépend :

1° De sa concentration ;

2° Du pH urinaire.

Nous pouvons constater ici l'analogie d'action entre l'acide mandélique et l'acide B. oxybutirique.

Rosenheim, après avoir confirmé l'innocuité, la stabilité et le pouvoir antiseptique de ce nouveau produit, fit des essais cliniques. Il donna en quatre fois dans la journée, douze grammes d'acide mandélique neutralisé par du bicarbonate de sodium (pour éviter la sensation de brûlure persistante sur les muqueuses) et en même temps du chlorure d'ammonium pour agir sur le pH.

Ce traitement donna d'assez bons résultats. Sur douze cas traités par Rosenheim, dont six pyélonéphrites gravidiques, il obtint des urines stériles dans sept cas, dans les dix à vingt et un jours; et il eut une guérison, quatre améliorations et un échec sur les six pyélonéphrites gravidiques.

Lyon et Dunlop, sur seize cas, en ont eu seulement trois où les urines ne furent pas stériles : à noter deux guérisons d'infection vésicale secondaire sur terrain tuberculeux.

Holling et Platt eurent également d'heureux résultats.

Les insuccès étaient dus à la présence d'obstructions diverses : coudures, ptoses ou calculs.

Cependant, quelques malades traités par l'acide mandélique et le chlorure d'ammonium se plaignirent de certains troubles, tels que nausées, vomissements, brûlures d'estomac, brûlures au niveau des reins avec cylindrurie et, parfois, petites hématuries. « Plusieurs malades, dit Rosenheim, subissant le traitement original, eurent des cylindres granuleux et hyalins, et on pense qu'ils étaient dus à l'effet toxique de l'acide mandélique. »

L'existence de cylindrurie, bien avant l'usage de l'acide mandélique, fut signalée par certains auteurs à la suite de l'emploi de drogues acidifiantes, tels que les sels d'ammonium.

Beckman et Wan der Reiss (*Zeits. J. Medic. Klin.*, 1924-25) qui furent les premiers à employer le chlorure d'ammonium pour acidifier les urines, ont découvert la présence de cylindres après absorption d'une dose de 9 grammes par jour. Clarck signale également leur existence après emploi du nitrate d'ammonium, comme adjuvant du régime cétogène. Il semble donc qu'on puisse rattacher ce fait aux sels d'ammonium plus qu'à l'acide mandélique.

Rosenheim, lui-même, nous en donne les preuves cliniques :

a) Une femme, âgée de 49 ans, souffrait de cystite chronique. Après avoir restreint les liquides, on lui donna 8 grammes de chlorure d'ammonium sans acide mandéli-

que. L'urine devint fortement acide et un échantillon d'urine pris une semaine plus tard montra une augmentation d'albumine et de nombreux cylindres granuleux et hyalins. Il y avait encore du pus et l'ensemencement donna une quantité considérable de colibacilles. Tout traitement fut arrêté et une semaine plus tard, quand l'urine ne contenait plus d'albumine ou de cylindres, on lui fit prendre 12 grammes d'acide mandélique, plus 4 grammes de chlorure d'ammonium. Avec ce traitement, l'infection disparut rapidement sans apparition de cylindres. Le cathétérisme révéla une urine sans albumine et seulement un léger excès de leucocytes. Elle était stérile à la culture et elle le demeura après le traitement.

b) Depuis qu'on a abandonné les grandes doses de chlorure d'ammonium, il est devenu rare d'observer des cylindres, bien que la dose d'acide soit restée la même.

Malgré la diminution de sels acidifiants (4 grammes de chlorure d'ammonium au lieu des 8 grammes du début), le mauvais goût, les brûlures, les nausées, poussèrent les auteurs à chercher une forme plus agréable et moins nauséuse. Les recherches aboutirent à la mise au point de dérivés de l'acide mandélique qui seraient doués de qualités antiseptiques et, en même temps, de propriétés acidifiantes. Avantage sérieux sur le traitement original, par la suppression presque totale du chlorure d'ammonium parfois mal toléré par l'estomac (Cubitt).

Mode d'action de l'acide mandélique. — L'acide mandélique administré *per os* s'élimine par les urines, or nous avons déjà dit que pour avoir une activité bactéricide, cet acide devait avoir un maximum de concentration avec un pH déterminé. Rosenheim, pour arriver à ce résultat, divisa empiriquement l'administration du médicament en quatre prises réparties dans la journée. Pour acidifier les urines, il donna du chlorure d'ammonium. Nous avons vu également comment il a été amené à diminuer la dose d'acidi-

fiant. Ceci indique le tâtonnement du début de ce traitement.

En 1936, Helmholtz et Osterberg apportèrent une note plus scientifique, en donnant le résultat de leurs recherches sur la marche de l'excrétion et sur le pouvoir bactéricide de l'acide mandélique dans l'urine.

Marche de l'excrétion. — Dans une première expérience, ils firent une injection intra-veineuse à un chien. Pendant sept heures, ce chien reçut 700 cc. de mandélate de sodium à 1 %. Sous l'influence de la diurèse, la concentration de l'acide mandélique passa de 1,5 à 0,5 % vers la septième heure.

Dans un deuxième temps, ils donnèrent 5 grammes de mandélate de sodium à un homme ; 80 % de l'acide ingéré apparut dans les urines vingt-quatre heures après ; l'excrétion maxima survenant approximativement deux heures après l'absorption.

Heures après première dose	volume de l'urine	concentrat. de l'acide mandélique par %
—	—	—
2	240 cc.	0,38
6	240 cc.	0,60
10	155 cc.	0,61
24	500 cc.	0,21

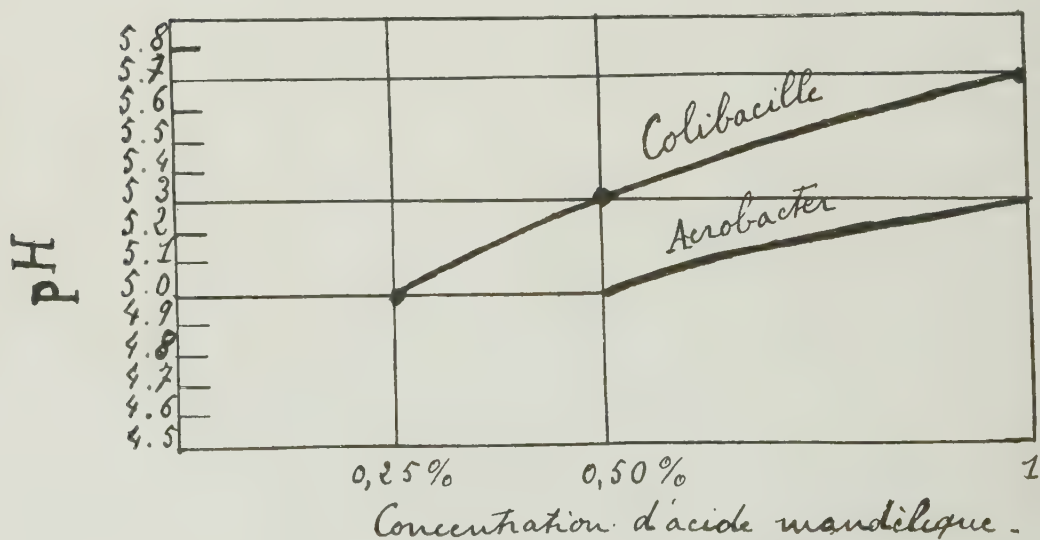
Dans un troisième temps, ils étudièrent la marche de l'excrétion de l'acide mandélique et le pH d'un malade qui avait ingéré quatre fois dans la journée, 3 grammes d'acide sous la forme d'une solution à 10 % de son sel de sodium. En même temps, le patient avait ingéré du chlorure d'ammonium pour baisser le pH. L'acide mandélique de l'urine augmente au fur et à mesure qu'il est ingéré jusqu'à une concentration de plus de 1 %, malgré la diurèse.

Heure après première dose	volume d'urine	Concent. de l'acide mandélique par %	pH
2	37	0,32	5
6	138	0,96	5
10	194	0,83	5
12	435	1,14	5

En résumé, ces trois expériences nous montrent que :

- 1° La diurèse diminue la concentration de l'acide ;
- 2° Le maximum d'élimination se fait deux heures après l'ingestion pour disparaître presque en totalité au bout de dix heures ;
- 3° L'élimination est d'autant plus concentrée qu'on ingère de l'acide mandélique.

Pouvoir bactéricide. — Par une série de tests biologiques, Helmholz et Osterberg constatèrent que le pouvoir bactéricide variait en fonction de la concentration de l'acide mandélique et du pH des urines. Nous retraçons ci-dessous le tableau résumant les résultats.



Au fur et à mesure que le pH s'élève, l'action antiseptique de l'acide mandélique diminue et, d'après ces auteurs, il faut, pour que les urines soient bactéricides, une concentration de 0,25 % d'acide mandélique avec un pH = 5. Si le pH atteint 5,3, la concentration doit être plus forte et arriver à 0,50. Avec un pH de 5,7, on doit obtenir une concentration de 1 %. Des conclusions thérapeutiques fort importantes peuvent être tirées de ces constatations.

Le seuil bactéricide de l'acide mandélique dépend de sa concentration et du pH urinaire. On pourrait donc agir sur les deux facteurs, il est préférable d'agir sur le pH, soit directement, par les sels acidifiants, soit indirectement, par la restriction des liquides et l'emploi du régime cétogène. Si on n'agissait pas sur le pH, il faudrait élever la dose d'acide mandélique qui, à ce moment, ne serait plus supportée par l'organisme.

D'autre part, si la diurèse réduit la concentration recherchée, il faudra l'éviter et, pour cela, diminuer les liquides.

Enfin, le maximum d'élimination se faisant deux heures après l'ingestion, on répartira les doses le long de la journée, *toutes les quatre heures*.

III. — DÉRIVÉS DE L'ACIDE MANDÉLIQUE.

Rosenheim employa d'abord le sel de soude ou *mandélate de sodium*. La soude, base très puissante, modifia notablement le pH et demanda l'usage d'un acidifiant. Actuellement, ce sel est abandonné ou presque.

En 1937, Holling et Platt utilisèrent un *mandélate d'ammonium*. Ces auteurs déclarèrent que l'urine devenait suffisamment acide à la suite de l'ingestion de ce sel et que l'usage du chlorure d'ammonium était inutile. Leurs attestations furent confirmées. Rosenheim, essayant ce sel sur une série d'hommes normaux, trouva une haute acidité urinaire. Ses essais cliniques furent également suivis de

succès. Sur dix-huit cas traités, il n'eut besoin d'ajouter une drogue acidifiante que trois fois, et dans deux cas, il eut affaire à deux malades atteintes de pyélonéphrite gravidique auxquelles il ne put restreindre les liquides.

Cook et Buchtel, de Rochester, plus heureux, n'employèrent qu'une fois le chlorure d'ammonium pour acidifier les urines sur quinze cas traités par le mandélate d'ammonium.

Le mandélate d'ammonium est très hygroscopique et pour cette raison employé sous forme de sirop. Il est assez agréable au goût et est mieux toléré que la solution originale. Il n'a pas d'effet toxique et agit rarement comme irritant rénal. De plus, son pouvoir acidifiant pour une dose journalière (contenant 12 grammes d'acide mandélique) est équivalent à celui de 4 grammes de chlorure d'ammonium (Rosenheim).

Récemment, on a mis au point un *mandélate de calcium*. Ce produit se présente sous la forme d'une poudre blanche. Il a le gros avantage d'être sans goût à l'encontre de toutes les autres préparations mandéliennes. Son ingestion provoque rarement des nausées, si on a la précaution de prendre la drogue, entre les repas, ainsi que l'a constaté Schnohr, de Copenhague.

Il semblerait que ce sel n'eut pas de pouvoir acidifiant par la présence du calcium. En effet, une partie de l'ion calcium passe dans le sang et devrait intervenir dans le pH. Il n'en est rien d'après les résultats acquis par Schnohr et publiés dans le *Lancet* (8 mai 1937). Dans huit cas, le pH se maintint entre 4,8 et 5,5. Le degré d'acidité correspond à peu près à celui obtenu par le mandélate d'ammonium.

Cette forme de traitement facile à appliquer présente des avantages sérieux. Sous forme de cachets, ce sel n'a aucun goût, ne provoque pas beaucoup de nausées et donne une acidité suffisante pour favoriser l'action antiseptique de l'acide mandélique.

Mode d'action des dérivés de l'acide mandélique. — Le

mandélate d'ammonium, en passant par l'organisme, se dédouble en acide mandélique et en ammonium. L'ammoniaque est transformé au niveau du foie en urée chez un individu en état de métabolisme normal ; ce corps n'agit donc pas sur le pH et, au contraire, semble favoriser l'acidose, ainsi que l'ont montré Venulet, Goebel et Tillovitz.

Venulet, à la suite d'expériences pratiquées chez le chien, a constaté le pouvoir acidifiant de l'ammoniaque sur l'alcalose digestive, après ingestion ou injection intra-veineuse de cette base. Il conclut : « Les résultats de ces recherches montrent que l'ammoniaque donnée par la bouche ou par voie intra-veineuse agit sur l'organisme en l'acidifiant, malgré les propriétés basiques de ce corps. »

Le mandélate d'ammonium est spécialement intéressant, puisqu'il agit à la fois par ses propriétés antiseptiques et ses propriétés acidifiantes, il supprime ainsi, dans un grand nombre de cas, l'emploi du chlorure d'ammonium, parfois mal toléré.

Le mandélate de calcium. — Son action est plus complexe, mais au moins égale, sinon supérieure à celle du mandélate d'ammonium. Dans tous les cas traités par Schnohr, le pH se tint entre 4,8 et 5,5 et les urines furent stériles dans un intervalle de quatre à dix jours, sans qu'il fut besoin de drogues acidifiantes ou de régime.

Ce sel se divise dans l'estomac en acide mandélique et chlorure de calcium (Schnohr). Le calcium est éliminé en grande partie par les fèces en combinaison avec les graisses acides, sous forme de savons insolubles. L'acide chlorhydrique, lui, s'empare des bases des bicarbonates et, par là, agissant sur la réserve alcaline, il s'ensuit une émission compensatrice d'acides par les urines. Mais une autre partie du calcium passe dans le sang ; cette calcémie ne paraît pas agir sur l'équilibre acido-basique, et Schnohr pense que l'ion calcium aurait une influence par lui-même sur l'heureuse évolution des affections qu'il a traitées.

IV. — RÉSULTATS CLINIQUES ÉTRANGERS.

La thérapeutique mandélique est encore récente en France; aussi, avant de rapporter nos observations, allons-nous donner quelques résultats publiés à l'étranger au cours des colibacilloses chez l'adulte, chez l'enfant et au cours de la grossesse.

L'acide mandélique a été employé dans toutes les maladies du tractus urinaire : aiguës, subaiguës et chroniques, quel que soit le germe en cause : bacilles ou cocci. Il semble bien, cependant, qu'il ait une action particulièrement active sur le colibacille et les cas où la flore microbienne colibacillaire est pure, sont ceux qui réagissent le mieux.

D'après Helmholtz et Osterberg, les cocci et particulièrement le staphylocoque seraient aussi vulnérables au traitement mandélique que le groupe des bacilles. Ces deux auteurs ont guéri cliniquement, par cette thérapeutique, deux malades atteints d'une infection à streptocoque faecalis. Les résultats cliniques actuels détruisent en partie cette attestation ; sur sept cas traités par Grayson, Bransford et Kappel, un seul malade eut la culture de ses urines stérile ; sur trois cas d'infections à staphylocoques, Dolan aboutit à trois échecs. Une infection mixte à diplococcus et streptocoque viridans, rechuta après une guérison apparente. Un cas d'infection à diplobacille se termina en apparence par la guérison. Par contre, l'échec fut complet dans une forme mixte à diplobacilles et staphylocoques et le traitement ne fut pas supporté dans un cas compliqué de gonococcie.

Parmi les bacilles, on a obtenu des résultats moins intéressants avec le pyocyanique, le bacillus proteus : ce dernier par transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque rend les urines très alcalines et, de ce fait, empêche l'action antiseptique de l'acide mandélique.

Rosenheim, par contre, cite un cas où le traitement man-

délique aurait été employé avec succès sur un porteur de paratyphique (Lancet, nov. 1935).

Lyon et Dunlop rapportent la guérison de deux malades atteints d'infection surajoutée à la tuberculose de l'appareil urinaire.

Mais le pouvoir antiseptique de l'acide mandélique est surtout puissant sur le colibacille, nous l'avons déjà dit, et les statistiques le montrent.

En novembre 1936, Rosenheim, Camb et Lond publient 93 cas traités par l'acide mandélique. Ils ont obtenu 56 guérisons au total, mais si l'on tient compte des malades présentant des complications (grossesse, tuberculose, etc.), le pourcentage de guérisons, dans les cas d'infections simples, est de 71 %.

Newns, Wilson, Lond et Mc Gill, dans le même temps, précisent les indications et la posologie de l'acide mandélique chez l'enfant. Sur 36 cas de pyélonéphrites infantiles, ils eurent 32 guérisons avec urines stériles, entre le troisième et le dix-septième jour, la moyenne étant de 10 jours. Néanmoins, 9 rechutes furent constatées ; 3 malades ayant suivi un second traitement, eurent de nouveau leur urine stérile, ce qui porte le pourcentage de guérisons à 75 %.

Grayson Carroll, Bransford Lewis et Kappel rapportent le résultat de 50 malades traités pour pyurie. Sur 37 cas d'infections à colibacilles, ils obtinrent, après traitement, 30 guérisons avec urines stériles, en sept jours environ. Il s'agissait d'affections diverses : pyélites aiguës ou chroniques, pyélonéphrites, calculs du rein, hypertrophie prostatique, et cystite. Ces auteurs concluent qu'une infection urinaire à colibacilles, où un pH de 5,5 est obtenu, doit être améliorée et que les urines doivent être stériles entre 4 et 12 jours.

Cook et Buchtell appliquèrent ce traitement à 75 malades et, dans 61 cas, ils obtinrent des urines stériles, soit dans une proportion de 81 %. Dolan, à son tour, rapporte 6 guérisons sur 7 cas.

Dans les *pyélites de grossesse*, ce traitement donne de

moins bons résultats, Rosenheim en attribue la cause à la compression et l'obstruction des voies urinaires produites par le fœtus. Sur 13 cas de pyélonéphrite gravidique, il n'obtint que 3 guérisons avec urines stériles avant la délivrance, quant aux autres, beaucoup d'entre eux virent un soulagement des symptômes, tels que douleur et miction fréquente.

Dans les *pyélites post-partum*, l'acide mandélique paraît avoir une action plus sensible. Sur 11 cas, Rosenheim eut 6 malades avec des urines stériles ; 4 échecs étaient dus à ce que les malades avaient eu une pyélonéphrite pendant leur grossesse. L'acide mandélique n'a aucun effet toxique sur la grossesse, il ne gêne pas l'allaitement, à condition de porter la quantité de liquides à 2 litres et plus.

Nous voyons que les résultats obtenus par divers auteurs sont assez constants. Où sont alors les causes d'insuccès ? La radiographie a permis de mettre en évidence dans la plupart des cas une cause d'ordre mécanique : ptose rénale, lithiasc rénale ou urétérale, hydronéphrose, etc. Dans d'autres cas, on n'a pas pu obtenir un pH assez bas malgré le régime ou les drogues acidifiantes. D'autres fois, le traitement n'a pu être continué par intolérance.

Mais, par ailleurs, cette thérapeutique amène la disparition rapide du colibacille ; elle agit sur les signes fonctionnels, elle abaisse la température, elle supprime mictions douloureuses, pollakiurie, sensation de brûlures et nyctiurie. Elle abrège l'évolution de la maladie.

Cependant, on constate des rechutes, surtout après la guérison apparente d'affections chroniques. En effet, soit qu'on arrête trop précocement le traitement, les bacilles stupéfiés regagnent leur pouvoir de multiplication et les signes d'infection réapparaissent, soit qu'il y ait réinfection intra ou extra-urinaire, la muqueuse habituellement infectée, ou qui l'est peut-être demeurée après que l'infection eut été rapidement réduite, réagit et, sur ce terrain déjà sensibilisé, la pyurie repart. La rechute est souvent due à

un traitement mal conduit ; en effet, la stérilité de l'urine sur culture, critérium de guérison, n'est pas un test suffisant. Dans les infections de longue durée, chez les pisseurs de pus chroniques, il est nécessaire de continuer le traitement au moins trois semaines, même si l'urine devient stérile. On doit avertir le malade qu'il y a possibilité de réinfection, et qu'il faut reprendre le traitement s'il y a retour de quelques symptômes ou si l'urine devient trouble. La guérison, d'ailleurs, est très rapide et peut être permanente, ce qui donne l'idée que la muqueuse se cicatrise progressivement.

Dans le *Lancet* du 8 mai 1937, Schnorh publie les résultats qu'il a obtenus avec le mandélate de calcium. L'auteur a traité 8 cas d'infections urinaires diverses.

Cas]	Sexe	Germes	Maladie urinaire	Stérilité urinaire	pH
1	♀ — 41	Coli.	Pyélite.	4 jours	4,9
1	♀ — 29	Coli.	Pyélite.	4 —	4,8
3	♀ — 62	Coli.	Pyélite avec polypes.	9 —	4,8
4	♀ — 57	Coli.	Pyélite avec lithiase urétérale.	6 —	5,1
5	♀ — 21	Strept.	Cystite.	2 —	5,5
6	♀ — 35	Coli.	Pyélite avec fibrome et salpingite chronique.	5 —	5
7	♀ — 33	Coli.	Pyélite, lithiase néphrétique, dilatation des uretères pelviens.	10 —	5,1
8	♂ — 51	Coli et proteus.	Pyélite, néphroptose, calices dilatés et calcul vésical.	10 — Absence de coli, mais proteus.	5,5

Dans le cas 3, où la pyélite était compliquée par un polype vésical, un traitement d'un mois par le mandélate d'ammonium et le chlorure d'ammonium n'eut aucune influence. Le mandélate de calcium administré par la suite rendit les urines stériles en 9 jours. Dans le cas 4, l'urine devint stérile malgré la présence d'un calcul urétéral et la présence de dilatation.

Dans le cas 8, l'infection colibacillaire disparut sous 10 jours, mais le bacille proteus persista. A noter l'influence heureuse du traitement sur une cystite à streptocoque (cas 5).

Sur les huit malades qui reçurent du mandélate de calcium, 5 n'éprouvèrent aucune nausée et, sur les 3 autres, un vit disparaître tout malaise quand il prit le médicament entre les repas et dans de l'eau, les deux autres ne ressentirent plus l'effet nauséux après 2 et 6 jours d'administration du produit. En aucun cas, on ne fut pas obligé d'arrêter le traitement. Et l'auteur conclut : « S'il y a une différence thérapeutique entre les sels de l'acide mandélique, il faut attacher l'effet de ce dernier à l'ion calcium, lui-même. »

Dans un rapport présenté par Braasch au Conseil de Pharmacie et de Chimie pour permettre à celui-ci de juger l'innocuité et la valeur de l'acide mandélique, cet auteur met au point l'état actuel de cette thérapeutique, aux Etats-Unis (27 mars 1937).

D'expérience commune, l'acide mandélique possède un pouvoir antiseptique puissant dans les cas non compliqués et n'a aucun effet fâcheux sur l'organisme, ainsi que les expériences de Rosenheim l'avaient prouvé. Actuellement, on peut conclure que :

1° 80 % des cas d'infections urinaires sans complications ont été guéries avec urines stériles ;

2° Les germes dont la liste suit : coli d'Escherichia, aérobactérie aérogène, proteus, pseudomonas, alcaligènes, salmonella et shigella, sont vulnérables. L'aérobactérie aérogène et les pseudomonas sont très résistants à cette médication d'après Helmholz et Osterberg.

Les coccis sont touchés, mais à un degré moindre chez les adultes. Quelques cas heureux ont été rapportés chez l'enfant (Helmholz). Le streptocoque faecalis serait aussi sensible à la médication mandélique que les bacilles (Helmholz et Osterberg). Dans quelques cas, enfin, la sté-

rilisation des coccis n'a été obtenue qu'après plusieurs injections intra-veineuses de néouriphénamine et *vice-versa*.

3° Des malades soumis au traitement mandélique ont subi une chute notable de l'infection et un soulagement sérieux des symptômes sans que le bacille soit complètement éliminé.

4° L'acide mandélique, pour cette dernière raison, doit être employé comme préliminaire avant tout traitement instrumental ou chirurgical. Mais si l'on veut obtenir d'heureux résultats de cette drogue, il faut appliquer certains principes essentiels :

1. La quantité de liquide doit être limitée à 1.200 cc. par 24 heures ;

2. Le pH urinaire doit être pris tous les jours et maintenu à 5,5 ou moins.

3. Si le pH désiré n'est pas obtenu, on donnera du chlorure d'ammonium ou de l'acide nitrohydrochlorhydrique, ou encore le régime cétogène. Si toutes ces précautions sont prises, l'urine est bactéricide en deux ou trois jours, et l'élimination des microbes se fait en totalité entre six et sept jours. On continuera donc le traitement 12 ou 13 jours ; il sera recommandable de ne pas persévérer plus longtemps à cause de l'irritation rénale. S'il y a rechute, on recommencera la thérapeutique après une ou deux semaines.

*
**

Les *échecs* sont dus à diverses complications :

1° La pyélo-néphrite chronique de longue date avec altération du bassinet, des calices et de l'uretère ;

2° La stase, dans une partie quelconque de l'arbre urinaire, avec urine résiduelle ; dans ces cas, l'acide mandélique amène une amélioration très nette sur les symptômes constatés.

3° La prostatite chronique qui réinfecte urèthre et vessie ;

4° La lithiasé ou la présence de tumeurs dans l'arbre urinaire ;

5° Les corps étrangers : sonde ou drains ;

6° Impossibilité d'obtenir un pH inférieur à 5,5.

**

On a constaté quelques *accidents cliniques* :

A. Des nausées, rencontrées un petit nombre de fois et avec toutes les préparations. Ces nausées ont parfois obligé à diminuer la dose, pour créer une accoutumance et revenir ensuite aux premières doses ; parfois aussi, elles ont nécessité le changement de traitement. Cette complication est cependant plus rare à côté de sa fréquence avec le régime cétogène.

B. De la diarrhée, rare et sans conséquence.

C. De l'irritation rénale. L'insuffisance rénale clinique n'a jamais été observée ; on a signalé quelques rares cylindres et ordinairement hyalins, parfois une augmentation de la valeur de l'urée sanguine dans le cas d'insuffisance déjà constatée. On peut alors supprimer le médicament puisque le rein est incapable de fournir une concentration suffisante pour rendre l'urine bactéricide.

D. Des *hématuries* microscopiques ont été observées un certain nombre de fois (Dolan) ; une forte hémorragie a été signalée une fois. Donc, être prudent comme dans l'emploi de tout acide.

En résumé, l'acide mandélique per os est suivi d'élimination de bacilles dans une forte proportion de cas non compliqués. Il n'y a aucune raison de le considérer comme un irritant chimique si on est en présence d'un malade avec une fonction rénale normale et que son usage soit de deux semaines. On ne doit pas l'ordonner s'il y a lésion rénale puisqu'il peut provoquer de l'irritation et que, d'autre part,

il n'est pas excrété à une concentration suffisante pour être bactéricide.

Telles sont les conclusions de Braasch sur l'emploi de l'acide mandélique et de ses premiers dérivés, le mandélate de soude et d'ammonium.

V. — OBSERVATIONS ET RÉSULTATS PERSONNELS.

Nous sommes arrivés à recueillir seize observations de malades, atteints d'affections colibacillaires, ayant été traités par la thérapeutique mandélienne ; beaucoup d'entre eux ont été examinés et suivis par nous-même.

Ces seize observations se répartissent ainsi :

5 pyélonéphrites aiguës ou subaiguës,

4 pyélonéphrites chroniques,

4 cystites colibacillaires,

1 colibacillurie,

2 cas compliqués avec fistules.

Ces malades ont été traités par le mandélate d'ammonium : 10 cas, et par le mandélate de calcium : 6 cas.

Chaque fois que nous en avons eu la possibilité, nous avons fait pratiquer des examens cyto-bactériologiques des urines, avant et après le traitement. L'urine a toujours été recueillie par sondage, d'une manière aseptique, et examinée aussitôt. Parfois, afin d'être sûr du résultat, nous avons demandé aux différents laboratoires de pratiquer une culture des urines.

Le pH a été suivi dans les mêmes conditions, avant et après le traitement mandélique. Nous avons pu faire, une fois, un dosage quotidien et suivre ainsi les variations du pH.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Inédite)

Due à l'obligeance de M. le professeur Duvergey.
Hôpital du Tondu. Service d'urologie.

Roger D..., 31 ans. Employé.

Présente une *pyélonéphrite droite*, chronique.

Histoire. — En 1927, une blennorrhagie entraîne une infection secondaire à colibacilles. Malgré la guérison de la première infection, les urines restent troubles et un examen cyto-bactériologique montre de nombreux polynucléaires et du coli, pas de B. K. Les urines séparées permettent de localiser la bacillurie dans le rein gauche. On effectue deux lavages du bassinets sans résultats appréciables.

Le 18 janvier 1932, l'examen fonctionnel du rein gauche montre une atteinte bacillaire de ce rein, et on fait une *nephrectomie*.

20 décembre. Nouvel examen cyto-bactériologique permettant de mettre en évidence de nombreux polynucléaires et une flore microbienne importante constituée par du colibacille.

23 janvier 1933. Le malade est hospitalisé avec urines troubles, sans pollakiurie ni polyurie nocturne. A l'examen, on relève un point douloureux à droite, sans qu'on puisse percevoir le rein à la palpation. L'état général est satisfaisant, il n'y a pas de température, ni d'amaigrissement. Cet état persiste, malgré divers traitements, jusqu'en janvier 1937, date à laquelle le malade retourne consulter,

12 janvier 1937. Examen cytobactériologique des urines totales fraîches et prélevées aseptiquement. Urines avec culot purulent, présence de colibacilles.

24 avril. Examen cytobactériologique et détermination du pH. Urines purulentes avec coli. $pH = 7,4$.

On institue un traitement par le mandélate d'ammonium ; le 29, c'est-à-dire cinq jours après, on ne trouve aucun élément anormal dans les urines.

7 mai. Quelques cellules épithéliales, pas de pus, quelques cocci gram +.

11 mai. Urines totales : pas d'éléments anormaux.

Urine du rein droit : même image.

$pH = 5,4$.

Des examens répétés tous les huit jours montrent la stérilité urinaire jusqu'au 8 juin.

8 juin. On constate quelques rares globules de pus et la présence de quelques colis.

Un nouveau traitement mandélique est institué : 4 ampoules de mandélium par jour.

17 juin. On trouve encore de rares colis ; on donne une nouvelle série d'ampoules.

27 juillet et 8 août. *Ni pus, ni microbes, ni cristaux*, dans les urines.

Depuis trois mois, excellent état général, pas de rechute.

OBSERVATION II

(Inédite)

Due à l'obligeance de M. le professeur Duvergey.

Hôpital du Tondu. Service d'urologie.

M^{me} B..., 35 ans, profession : ménagère.

La malade entre le 20 mars 1937, Salle E, lit 3.

Elle souffre de *la vessie* et a de *l'incontinence d'urines*.

Histoire de la maladie. Le 10 mars, dans la nuit, cette femme

perd ses urines dans son lit et depuis ce temps, elle a une incontinence régulière. L'examen pratique à l'hôpital Boursier montre de l'albumine, pas de pus, pas de sang. Cependant, les urines sont troubles, et la malade est hospitalisée à l'hôpital du Tondu.

Examen. La malade a des brûlures à la miction, de la pollakiurie. Elle dit avoir souffert de la région lombaire droite ; elle ne présente pas de température ; elle est très constipée.

La palpation ne révèle qu'une sensibilité de l'hypogastre.

Examen cyto-bactériologique des urines totales :

22 mars. Hématies, présence de pus, bâtonnets gram négatif, type colibacille.

27 mars. pH = 6,6.

On préconise le mandélate d'ammonium ; la malade en prend pendant une dizaine de jours. Tous les symptômes disparaissent dès le cinquième jour.

14 avril. Examen cyto-bactériologique et valeur du pH.

Présence de quelques cellules épithéliales portant des bâtonnets gram positif diphtérimorphe. pH = 5.

24 avril. Nouvel examen cyto-bactériologique des urines totales : *ni pus, ni microbes, ni cristaux*.

La malade est exeatée en parfaite santé.

OBSERVATION III

(Inédite)

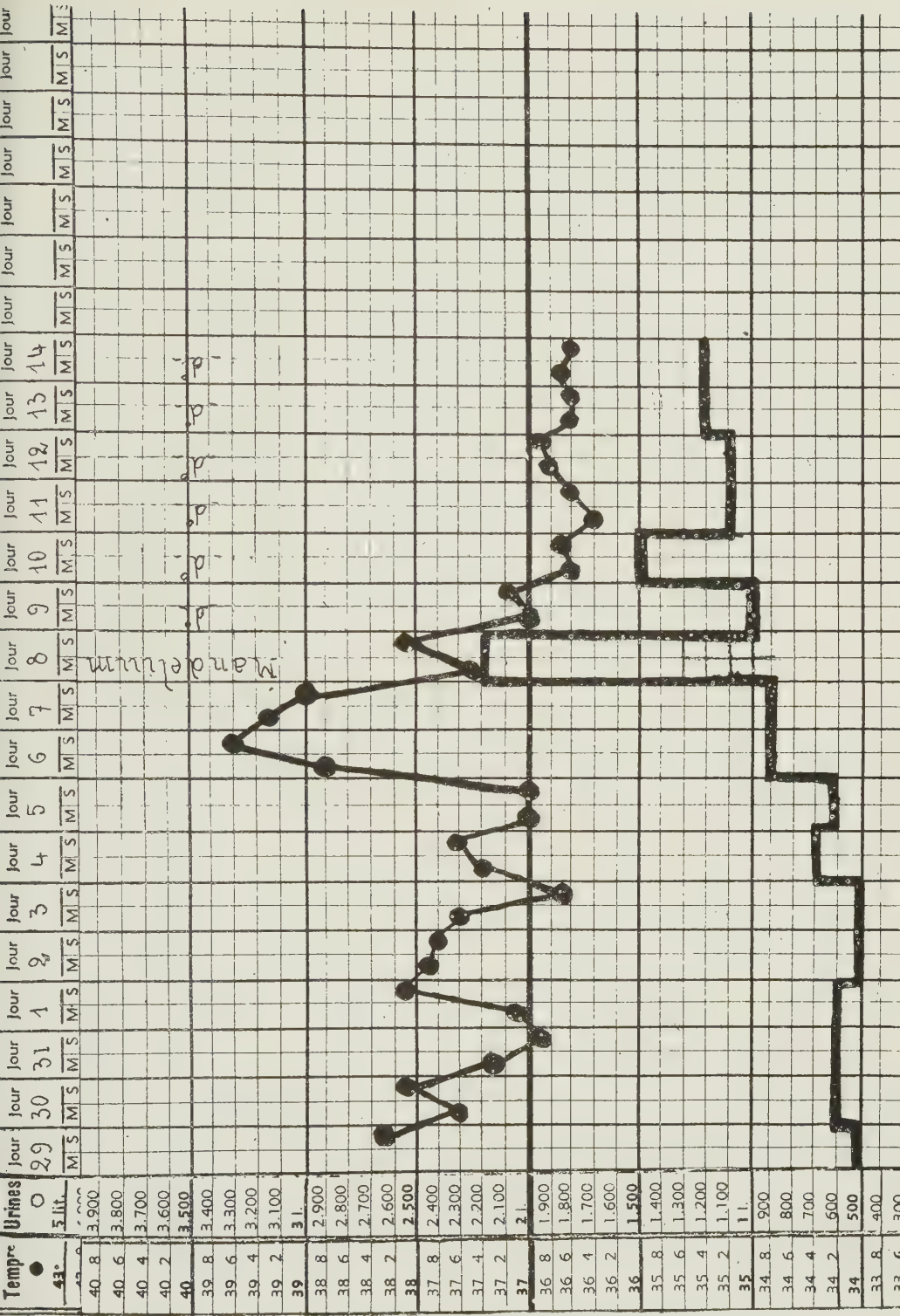
Due à l'obligeance de M. le professeur Duvergey.

Hôpital du Tondu. Service d'urologie.

Marguerite R..., 23 ans. Bonne d'enfants.

La malade entre le 29 mai 1937. Elle présente *une rétention d'urines* nécessitant le sondage deux fois par jour.

C'est à la suite d'une hystérectomie que cette femme a fait sa rétention. Déjà à treize ans, elle avait ressenti les mêmes



phénomènes après appendicectomie ; pendant environ 5 mois, il fallut la sonder une ou deux fois la semaine et parfois tous les jours. Sur les conseils du docteur Pery, la malade entre au Tondu pour examen complet.

Au point de vue clinique, on trouve à droite, un rein augmenté de volume et douloureux ; à gauche, rein normal.

Les urines sont foncées, sales et laissent un dépôt.

La malade a beaucoup maigri, a perdu tout appétit et est très constipée. Elle présente de la température.

31 mai. Examen cyto bactériologique des urines totales : pus avec présence de bâtonnets gram négatif type colibacille.

3 juin. Examen des urines séparées et valeur du pH : ni pus, ni colibacilles dans le rein droit ou gauche.

$pH = 6,6$.

On donne du mandélium à partir du 8. On constate presque aussitôt une amélioration de l'état général avec chute de la température.

18 juin. Examen cyto bactériologique : pas d'éléments anormaux.

28 septembre. Un nouvel examen bactériologique montre l'absence de tout élément anormal.

OBSERVATION IV

(Inédite)

Due à l'obligeance du professeur agrégé Darget.

André B..., 30 ans.

Ce malade a été opéré en 1925 de *néphrectomie* pour bacillose rénale droite confirmée par le laboratoire, puis quelques mois plus tard d'épididymectomie gauche.

Ultérieurement, ce malade a présenté des accidents aigus de suppuration de la fosse ischio-rectale d'origine *colibacillaire*. Depuis six mois, le professeur Darget a vu lui-même le

malade pour des accidents subaigus avec gonflement périnéal ; il existe deux orifices fistuleux de la marge de l'anus par lesquels le malade émet une partie de ses urines, une autre partie est évacuée par le canal, le reste par le rectum ; il présente donc deux fistules uréthro-cutanées et une fistule uréthro-rectale.

Les analyses d'urines répétées ont montré l'absence du bacille de Kock et la présence, avec une pyurie prononcée, *d'innombrables colibacilles* (examen d'urines fraîches recueillies aseptiquement). Le traitement par dilatation progressive de l'urètre, divers vaccins n'ont pas modifié d'une façon appréciable la flore à colibacilles.

Le malade, actuellement en traitement avec sonde à demeure, a vu au contraire dès la première boîte d'ampoules de mandélium ses urines se clarifier d'une façon étonnante et le nombre des colis est maintenant d'un amas par champ au lieu d'innombrables germes. L'aspect des fistules se modifie à vue d'œil.

Le malade est encore en cours de traitement. A signaler que ce malade n'a jamais pu atteindre *l'acidité vraie*. Pas d'intolérance.

OBSERVATION V

(Inédite)

Due à l'obligeance du docteur Oraison,
ancien chef adjoint de clinique chirurgicale.

M^{me} F..., 41 ans.

La malade présente une première poussée aiguë de *pyélonéphrite droite* à colibacilles il y a deux ans. Un cathétérisme fait à cet époque montre une rétention de 55 cc. environ. On effectue plusieurs lavages du bassinets ; chaque lavage amé-

liore la malade, mais les poussées se renouvellent quelques jours après.

Depuis sept mois, les urines restent perpétuellement purulentes et des examens cyto-bactériologiques pratiqués sur des urines fraîches et recueillies aseptiquement montrent la présence de colibacilles et de polynucléaires.

Le 3 juin 1937, on traite la malade par le mandélate d'ammonium à raison de 4 ampoules par jour. Elle ne présente aucune réaction, pas d'intolérance.

Au bout de huit jours, les urines deviennent limpides et les colibacilles ont disparu.

Depuis cette cure, pas de rechute, très bon état général.

OBSERVATIONS VI, VII, VIII (Inédites)

Due à l'obligeance du docteur Oraison,
ancien chef adjoint de clinique chirurgicale.

Trois malades ont présenté des poussées aiguës de *pyélonéphrite* à colibacilles d'intensité moyenne. Elles avaient une légère température et de la sensibilité d'un des reins. Divers traitements leur furent appliqués. Les lavages du bassinnet ou le traitement médical, n'apportèrent qu'une amélioration momentanée.

Par contre, on obtint des guérisons qui se maintiennent depuis quatre mois par l'emploi du mandélate d'ammonium pendant quinze jours à dose décroissante.

Une de ces malades a présenté *des nausées* ; on a persisté dans le traitement en diminuant les doses.

OBSERVATION IX

(Inédite)

Due à l'obligeance du docteur H. Duvergey.

H. G..., 72 ans. Militaire en retraite.

Le malade vient consulter pour troubles urinaires le 22 mai 1937 à l'hôpital Robert-Picqué.

Il se plaint de phénomènes de *cystite* avec urines troubles, légère pollakiurie nocturne et douleurs à la miction.

L'examen clinique est négatif, la prostate est normale. La cystoscopie faite le même jour montre des lésions banales de cystite ; pas d'adénome médian. A la séparation des urines, il n'existe aucune rétention.

Les urines globales et séparées sont envoyées au laboratoire pour examen microscopique, dont voici les résultats :

26 mai 1937. a) Urines globales : quelques débris épithéliaux, flore microbienne très abondante ; présence de bâtonnets gram négatif du type colibacille ; culture abondante de coli.

b) Urines séparées : rein droit et gauche. Quelques hématies, absence d'éléments figurés, culture stérile.

Traitement : mandélium pendant quinze jours.

Au bout de ce temps, on revoit le malade ; tous les symptômes ont disparu.

17 juillet 1937. Un deuxième examen est pratiqué.

Les urines totales prélevées aseptiquement dans la vessie montrent :

Nombreuses cellules épithéliales.

Absence de flore microbienne à l'examen direct.

Culture stérile.

OBSERVATION X

(Inédite)

D..., 56 ans, présente des phénomènes de *cystite* à la suite d'une prostatectomie faite en un seul temps, le 12 septembre 1937. La plaie de cystostomie ne s'est pas reformée, elle est largement béante, elle présente un aspect mortifié qui va en s'accroissant de jour en jour, pendant plus de deux semaines. La sonde de Marion n° 30 à double courant se bouche constamment. Le liquide retiré au lavage contient des agglomérats de tissus morts, des caillots sanguins. L'urine est trouble, fortement ammoniacale à l'émission et laisse un dépôt important dans le fonds du bocal.

On donne du mandélium, trois ampoules par jour sans résultats. La plaie est devenue atone, se sphacèle ; les bords se décollent et ces décollements s'enfoncent jusqu'à trois et quatre centimètres. On lave la plaie au Dakin et on reprend le mandélium à raison de *quatre ampoules par jour* avec une *potion* au *chlorure d'ammonium* prise quatre fois par jour avant l'ingestion du mandélium. On supprime fruits et légumes, le malade s'alimente de lait et d'un peu de viande. En *huit jours*, la plaie reprend vie, l'urine devient claire et perd son odeur ammoniacale.

Le malade prend à la suite le contenu de trois boîtes de mandélium, puis on le laisse au repos et au régime normal.

Au bout d'une semaine, on constate que l'urine se trouble à nouveau ; on redonne du mandélium, quatre ampoules pendant trois jours. L'amélioration se fait sentir aussitôt et persiste jusqu'au temps où le malade sort de l'hôpital guéri, le 31 octobre 1937.

Nous n'avons pas eu la confirmation de la guérison par le laboratoire, mais l'amélioration des symptômes et la suppression de l'infection vésicale permettant la cicatrisation rapide de la plaie, permettant de juger de l'efficacité de la thérapeutique.

OBSERVATION XI

(Inédite)

Due à l'obligeance de M. le professeur Duvergey.

Hôpital du Tondu. Service d'urologie.

Marie-Louise L..., 33 ans. Comptable-dactylo.

Entre le 13 août 1937 pour *ptose rénale et pyélonéphrite droite*.

Au mois de mai dernier, la malade a pris froid à son bureau; depuis elle s'est senti fatiguée, et a maigri. En même temps, elle ressentait des douleurs à la miction avec envie fréquente d'uriner. Divers traitements lui furent appliqués sans résultats. Le 4 août, la malade se décide à venir consulter le professeur Duvergey, qui, après quelques instillations vésicales de nitrate d'Ag inopérantes, la fait hospitaliser à l'hôpital du Tondu pour effectuer la série des examens urinaires.

Radio. La radio montre un rein droit affaissé qui appuie fortement sur la vessie.

Les urines sont troubles et un examen des urines séparées montre :

19 août. Rein droit, présence d'un culot important avec de nombreux polynucléaires en cytolysé et quelques bâtonnets gram négatif type colibacille.

Rein gauche, rien d'anormal.

Recherche du B. K. négative.

24 août. Examen des urines totales : présence d'hématies nombreuses et de colibacilles.

30 août. Un nouvel examen montre l'existence d'une pyurie à coli et l'absence de B. K.

On traite alors la malade par le mandélate de calcium à raison de huit cachets par jour. Les urines s'éclaircissent en quatre jours et les phénomènes généraux s'améliorent. Quelques nausées et des céphalées font refuser un emploi plus long du médicament ; néanmoins, une analyse cyto-bactériologique

faite le 17 septembre, montre : quelques polynucléaires, *pas de colibacille*. La malade demande à sortir le 18 septembre. Le 2 octobre, elle revient à l'hôpital. Ses urines contenaient un grand nombre de coli et il est décidé, avant de continuer la désinfection des voies urinaires, de fixer son rein droit très ptosé.

OBSERVATION XII

(Inédite)

Due à l'obligeance du professeur agrégé Darget.

L..., 48 ans. Expert-comptable.

Le malade a été opéré en 1917 de *néphrectomie* pour bacillose rénale droite, confirmée par le laboratoire. Quelques jours après, il se forme un abcès épидидymaire droit, qui s'ouvre et se cicatrise en trois mois. Dans les années qui suivent, le malade présente un état congestif du périnée avec des phénomènes de cystite ; les urines sont toujours troubles. En 1926, abcès péri-prostatique, incision, et fistule persistante ; en 1928, cure à Salies et cicatrisation de la fistule dans les trois mois qui ont suivi le traitement.

En 1929, abcès périnéal, on fait une incision, il persiste une fistule qu'un traitement à Salies n'améliore pas. Ultérieurement, plusieurs poussées congestives amenèrent la formation d'abcès périnéaux suivis toujours de fistules périnéales et scrotales. Les urines sont toujours troubles.

En 1936, poussée congestive aiguë avec rétention ; on ne sonde plus le malade par crainte d'éveiller des spasmes très douloureux. Le malade maigrit de 10 kilogs en sept mois. Une analyse d'urines montre la présence de bâtonnets gram négatif du type colibacille et une forte pyurie, qui persistera malgré le traitement.

En février 1937, nouvelle crise avec rétention. On donne du sérum de porc, le malade voit ses spasmes s'atténuer, il

persiste de la rétention. On fait de l'auto-vaccin, l'effet est à peu près semblable à celui du sérum de porc. Le symptôme douleur diminue, mais l'infection persiste.

En septembre 1937, retour des phénomènes urinaires ; on pratique un examen cyto-bactériologique des urines fraîches et prélevées aseptiquement.

28 septembre. *Purée de colibacilles et de polynucléaires* en voie de cytolyse.

En même temps, on constate l'état inflammatoire du périnée où persistent trois fistules uréthro-cutanées, qui émettent quelques gouttes d'urine.

On applique le mandélate de calcium, huit cachets par jour pendant dix jours ; sous l'influence de cette thérapeutique, les urines se clarifient dans l'espace de trois jours, ce que n'avait pas vu le malade depuis des années. Les spasmes ont disparu avec la rétention. Les fistules perdent leur aspect violacé et s'assouplissent chaque jour.

16 octobre. Un nouvel examen d'urines révèle *l'absence de tout germe et la culture est stérile.*

Le malade revu, début novembre, présente un excellent état général.

OBSERVATION XIII

(Inédite)

Due à l'obligeance du docteur Denis,
Médecin des hôpitaux. Hôpital Saint-André.

Yvette D..., 27 ans. Vendeuse.

Entre le 24 juin 1937 pour accidents diabétiques, *puis pyélonéphrite gauche.*

Trois jours auparavant, cette malade a eu des douleurs abdominales avec vomissements et vertiges. Le médecin traitant appelé trouva cette femme dans un état pré-comateux

avec 0,28 d'acétone et pas de glycosurie. Après injection d'insuline, la malade est adressée à l'hôpital.

Examen. Douleur violente au niveau de l'ombilic, température $38^{\circ}3$. On traite le diabète. Le 16 juillet, la malade éprouve une douleur dans l'aîne et la fosse iliaque gauche. Elle ressent une sensation de fatigue avec impression de syncope imminente. L'appétit est nul et la température monte à $39^{\circ}7$.

L'examen montre un point douloureux ombilical, ainsi qu'un endolorissement du côté gauche. En même temps, une cystite se déclare. Les urines prélevées aseptiquement envoyées au laboratoire montrent :

17 juillet. Flore extrêmement abondante constituée par *des bacilles gram négatif type colibacille* ; nombreux polynucléaires en voie de cytolysse, cellules pavimenteuses.

pH = 6,6.

La réserve alcaline était de 41,2. On fait du sérum anticolibacillaire sans gros résultats. Les urines restent purulentes. Le 30 juillet, on donne du mandélium, le pH tombe à 5,4 vers le 4 août et les urines s'éclaircissent. La malade ne peut pas supporter le mandélium qui lui occasionne des brûlures.

Le 17 août, une analyse des urines totales montre encore *pus et colibacilles* ; le pH = 5,8 et la réserve alcaline = 49,1.

On préconise le mandélate de calcium à raison de huit cachets par jour.

25 août. L'examen des urines totales révèle la présence de cellules pavimenteuses du type vésical, de quelques diplocoques gram positif type entérocoque, *absence de réaction leucocytaire et de colibacilles*.

27 août. La réserve alcaline a fortement baissé durant l'administration du mandélate. R. A. = 36,6.

La malade est exécutée le 9 septembre en excellent état. Revue depuis, elle n'a présenté aucun trouble et a repris son travail.

OBSERVATION XIV

(Inédite)

Due à l'obligeance du docteur H. Duvergey.

M. S..., 22 ans, est vu le 21 octobre 1937 ; il présente *une infection vésicale intense* après cystostomie.

Ce malade a eu un accident d'auto le 25 juillet 1937, avec fracture du bassin et rupture de l'urèthre membraneux. Il subit une cystotomie d'urgence à Pau.

Une semaine après, ramené chez lui, il reste au lit à cause de sa fracture ; il garde la même sonde de Pezer pendant deux mois et n'a eu aucun lavage.

Vu actuellement :

Ce malade a un très mauvais état général, sa vessie est très infectée, une véritable purée de pois. La cystite est intense, la vessie est rétractée et sa capacité est de 20 à 30 cc., c'est-à-dire presque inexistante.

Examen. Urines : à l'entrée le $\text{pH} = 6,6$, les urines sont une véritable culture de colibacilles et de streptocoques.

La température est à 38° ou au-dessus.

Traitement. Du 22 au 27 octobre 1937, le malade prend huit cachets par jour de mandélate de calcium et ne présente aucun trouble. L'infirmière s'en va et le traitement est arrêté quelques jours ; le 31, il est repris régulièrement.

Résultats. Tous les jours, on fait doser le pH et on précise la pyurie au contrôle macroscopique de l'urine.

On prend un litre d'urines que l'on met dans une éprouvette graduée avec de l'acide acétique pour dissoudre les phosphates. Au bout de trois heures de sédimentation, on note la hauteur du pus qui correspond à la hauteur de la pyurie.

Le dépôt pyurique, qui était de 200 cc., descend à 60, pour remonter à 120 cc. pendant l'arrêt du traitement et se stabiliser à 80 cc. La température descend au-dessous de 37° en

deux jours, à l'arrêt du traitement elle remonte à 40°, puis revient à la normale.

Le pH suit une courbe analogue ; à l'origine, il était de 6,6, il descend à 5,4, puis remonte à 7, pour rester à 5,4.

Le malade fut très amélioré en tous points à la fin du traitement, et on pratiqua l'uréthrotomie externe le 7 novembre.

OBSERVATION XV

(Inédite)

M^{me} X... Sans profession. 30 ans.

La malade vient consulter pour *pyurie, pollakiurie et douleurs irradiant* dans le périnée et l'anus, le 26 août 1937.

Histoire de la maladie. Depuis longtemps la malade présentait des troubles de l'équilibre vago-sympathique ; vertiges, sensation de mouches devant les yeux, refroidissement des extrémités, palpitations avaient fait demander par son médecin traitant un examen d'urines et un dosage de l'azotémie. Ces examens faits à la date du 3 et 5 juin 1937, ne révèlent pas grand'chose.

Urines. Tous les éléments sont normaux, quelques traces d'albumine et à l'examen microscopique, on remarque de rares leucocytes et des cristaux d'urate de soude.

Azotémie : 0,30 par litre.

Ne trouvant rien de ce côté, on traita la constipation dont souffrait notre malade. Dans le courant du mois d'août, les troubles redoublèrent et la pyurie s'installa avec tous les symptômes de la cystite. Un examen cyto-bactériologique pratiqué le 27 août 1937 montre :

Présence de pus et de colibacille.

Un traitement classique est institué : lavage de vessie tous les jours et vaccin. Aucune amélioration n'est constatée dix jours après le début du traitement.

6 septembre. Un examen cyto-bactériologique des urines fraîches et prélevées aseptiquement, donne : Flore microbienne abondante constituée par des bâtonnets gram négatif du type colibacille, contrôlée et confirmée par la culture.

Le mandélate de calcium est alors essayé ; on prescrit huit cachets à prendre deux entre chaque repas du matin, de midi, de seize heures et du soir ; on fait restreindre la boisson. Au bout de trois jours de traitement, la malade vit disparaître tous les symptômes de cystite et les urines étaient claires, ce qu'elle n'avait pas vu depuis un mois.

On continue l'administration encore trois jours et on arrête. Le 15 septembre, nouvel examen cyto-bactériologique des urines après sondage. Ce dernier examen révèle une absence de pus, *absence de flore microbienne* et une *culture stérile*.

Durant tout le traitement, la malade n'a ressenti aucun malaise, aucune nausée. Par la suite, après avoir soigné énergiquement sa constipation, cette malade a repris un bon état général, et n'a pas présenté de rechutes.

OBSERVATION XVI

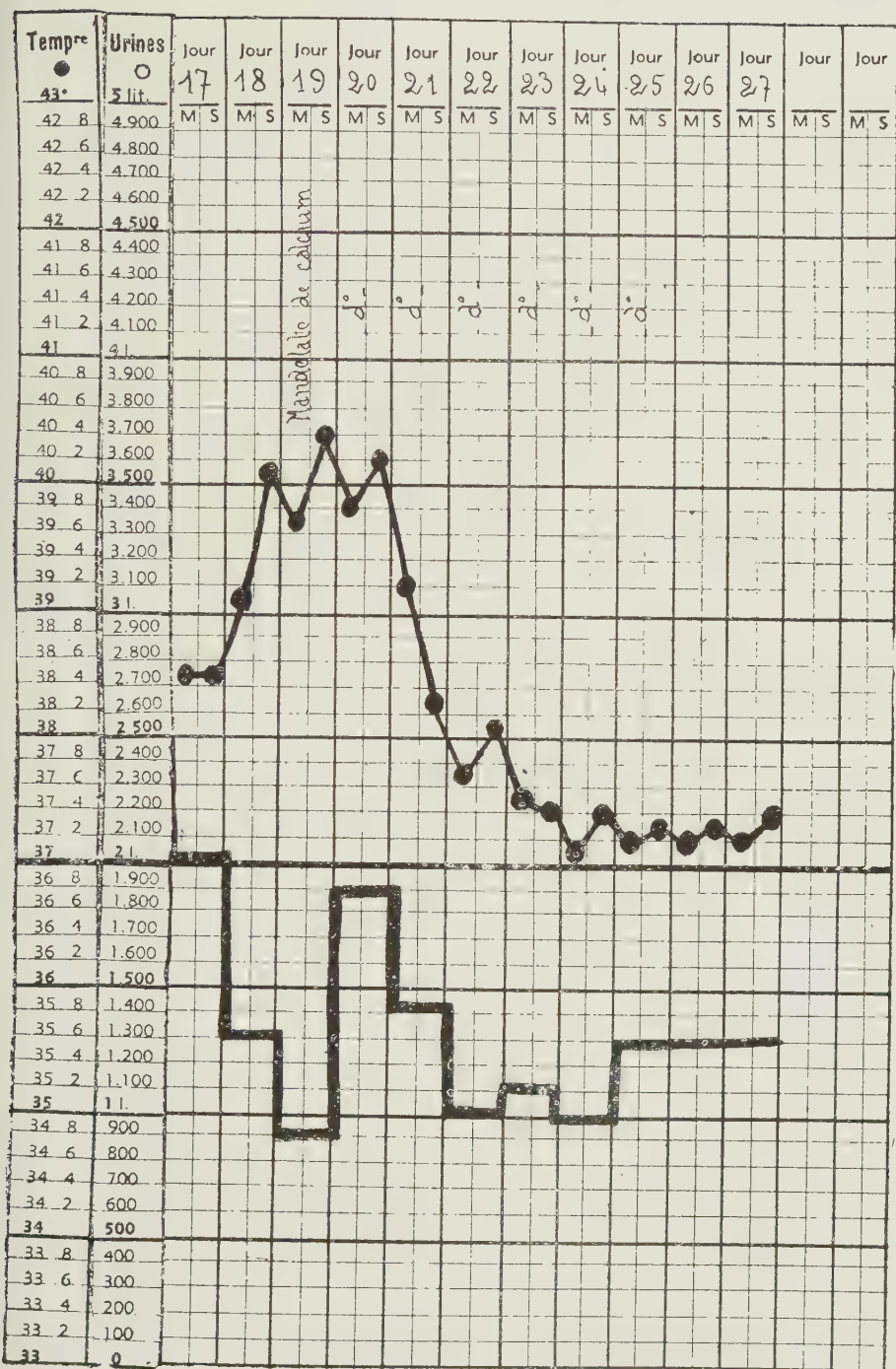
(Inédite)

M^{lle} X... Profession : infirmière.

La malade s'alite le 17 août 1937 ; *elle souffre de la région lombaire droite et de phénomènes de cystite*.

Histoire de la maladie. Depuis le 8 août, la malade éprouve une fatigue générale avec perte totale de l'appétit. Elle continue cependant son travail, malgré de fréquents vertiges ; en même temps, elle ressent des brûlures à la miction, bientôt accompagnées de pollakiurie et d'épreintes vésicales. La pyurie apparaît ensuite. La température oscille entre 38° et 39°. Cet état persiste jusqu'au 17 août, où les douleurs devenant intolérables, obligent la malade à s'aliter.

Antécédents personnels. Jusqu'en novembre 1936, la malade



durant une carrière mouvementée, huit ans au Levant, trois ans en Tunisie, n'a pas présenté de maladie grave. Il faut noter cependant son mode d'alimentation végétarien, accompagné d'une constipation opiniâtre jusqu'ici bien tolérée. En novembre 1936, elle a eu de forts frissons avec température : 39°. Une cystite s'est alors déclenchée. Un traitement de deux jours au bleu de méthylène et à l'urotropine améliora tous les symptômes.

En janvier 1937, une rechute obligea notre malade à quitter ses occupations pendant une huitaine de jours. Le même traitement que précédemment la guérit momentanément.

Etat actuel. Appareil intestinal : la malade est affligée d'une constipation opiniâtre, son caecum est bourré de matières. Sa langue est sèche.

Appareil urinaire : les signes subjectifs sont très importants.

A la palpation, on sent dans le flanc droit une masse énorme douloureuse. C'est le rein enflammé et ptosé. Les points urétéraux sont sensibles à la pression. La miction est redoutée. On porte le diagnostic de *pyélonéphrite droite avec cystite*.

Urines. Les urines sont troubles et laissent un gros dépôt ; depuis quelque temps déjà, la malade avait constaté que ses urines laissaient un dépôt blanchâtre, qui incrustait le vase.

18 août. L'analyse cyto-bactériologique des urines totales donna de nombreuses cellules épithéliales, de nombreux leucocytes et la présence de bacilles gram négatif, type faecalis alcaligènes. Pas d'albumine. pH = 6.

19 août. On commence le traitement par le mandélate de calcium ; on réduit la quantité de liquides à un litre et on donne quatre cachets ; le lendemain et le surlendemain, on donne la dose habituelle de huit cachets. Dès le troisième jour, la fièvre est tombée à 38°2, les douleurs lombaires et vésicales ont disparu, la masse lombaire droite également, et les urines sont claires. Quelques nausées firent refuser à notre malade un traitement plus prolongé.

24 août. Analyse cyto-bactériologique des urines totales : absence d'éléments figurés, présence de quelques colibacilles.

La malade se sentant bien part en congé le 27 août. Le 1^{er} septembre, refroidissement et rechute, la reprise du mandélate de calcium amène une sédation de la crise en deux jours. L'absorption du mandélate de calcium ne donna cette fois aucune nausée.

Revue deux mois après, cette malade présentait un état général parfait ; elle avait engraisssé de deux kilogs. *Ses urines étaient stériles.*

RÉSULTATS.

Bien que nous ayons traité des affections urinaires diverses et que nous ne puissions bâtir des statistiques aussi strictes que les Anglo-Américains, nous pouvons conclure à l'efficacité certaine des sels de l'acide mandélique. Sur seize cas traités, nous avons obtenu quinze bons résultats. Que ce soit le mandélate d'ammonium ou le mandélate de calcium, ils apportent un soulagement rapide des symptômes en stérilisant le colibacille et par là même l'infection.

INFECTION. — Le développement du colibacille est arrêté en dix jours, quelquefois moins. Nous avons obtenu des cultures stériles, neuf jours après le début du traitement (observation XV), quinze jours après (observations IX, XII) et des examens ultérieurs ont permis de confirmer cette stérilité. A l'examen direct, nous voyons le coli disparaître au bout de huit jours (observations V, XII, XV), au bout de quinze à dix-sept jours (observations IX, XI). Dans un cas (observation I), le colibacille reparait un mois après le traitement; il suffit d'une nouvelle série d'ampoules de mandélium pour voir disparaître colibacilles et troubles. Il est donc nécessaire, après guérison et dans les cas rebelles, de recommencer le traitement aux doses ordinaires. On pourrait, comme le conseillent les Anglo-Américains, faire un traitement d'entretien à raison de 3 à 4 jours par mois pen-

dant six mois, afin d'éviter les rechutes. La *pyurie*, elle aussi, disparaît dans le même laps de temps. Nous avons pu étudier avec le docteur H. Duvergey la courbe de la pyurie en rapport avec l'ingestion du mandélate de calcium (observation XIV); elle est en rapport direct avec la valeur du pH urinaire.

PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX. — La température tombe rapidement : dans les observations III et XVI, elle revient à la normale après trois jours de traitement. Dans l'observation XIV, après arrêt du traitement pendant quatre jours, la température remonte jusqu'au moment où on reprend la médication.

Les signes de cystite : douleurs et brûlures à la miction, pollakiurie, spasmes, sont soulagés en un minimum de cinq jours et en trois jours dans les observations XV et XVI.

Les phénomènes de rétention sont améliorés et parfois disparaissent (observation XII).

ACTION SUR LE pH. — Les sels de l'acide mandélique agissent fortement sur le pH :

Observation I : au début : 7,4; après : 5,4.

Observation II : au début : 6,6; après : 5.

Observation XIII : au début : 6,6; après : 5,4.

Observation XIV : au début : 6,6; après : 5,4.

Dans un seul cas (obs. IV), on n'a pas obtenu l'acidité vraie.

Accidents : Céphalées, nausées, bourdonnements d'oreilles sont à peu près les seuls accidents que nous ayons remarqués. Ils sont d'autant plus intenses que la malade est fébrile (VIII, XI, XVI); ils s'atténuent avec l'abaissement de la température et même disparaissent lorsque la malade reprend la médication quelque temps après l'accident aigu (XVI).

A noter l'influence de cette médication sur la valeur de la réserve alcaline; dans l'observation XIII, nous avons eu

à traiter une pyélonéphrite chez une diabétique. Avant de donner du mandélate de calcium, nous avons demandé la valeur de la R. A., elle était de : 49,1 la veille du traitement, le 17 août. Le 27 août, un nouvel examen fut pratiqué et nous donna R. A. : 36,6. Il faudra donc agir avec prudence chez les diabétiques, malgré l'avis contraire des Américains.

Echecs. — Nous avons observé un seul échec dans les seize cas traités. Il s'agissait d'une pyélonéphrite avec ptose rénale. Après stérilisation urinaire et guérison des symptômes, cette malade est revenue avec une purée de colibacilles et on pratiqua une intervention. Il est à noter cependant que, seule, cette médication avait apporté un soulagement momentané à cette malade qui avait subi lavages et divers traitements médicaux (observation XI).

D'autre part, nous avons abandonné nos essais dans quelques cas. Il s'agissait toujours de femmes; il semble qu'elles seraient moins aptes à supporter les variations brusques du pH humoral du fait de leur mode de vie et d'alimentation en général, plus régulier que celui des hommes. Nous voyons en effet trois néphrectomisés supporter sans troubles ni accidents la dose journalière d'acide mandélique (observations I, IV et XII).

La recherche quotidienne du pH urinaire et un dosage approprié d'acide mandélique permettraient d'éviter une variation trop brusque du milieu humoral et les troubles de légère cidose qui parfois font refuser le traitement.

VI. -- POSOLOGIE.

1° De l'acide mandélique.

L'emploi de l'acide mandélique exige l'adjonction d'une médication acide ou d'un régime acidifiant. D'une manière générale, on donne 12 grammes d'acide par jour ; cette

dose a été augmentée parfois dans des cas rebelles, mais elle ne doit pas être maintenue plus de deux ou trois jours sans risque de danger. On répartit la dose en quatre fois, chaque prise, après les repas du matin, de midi, de seize heures et du soir.

Ce produit donne, au contact de la muqueuse buccale, une sensation désagréable de brûlure vive et persistante; on évitera de l'administrer pur. La forme en cachets permettra d'éviter cet écueil, ainsi que l'enrobement extemporané dans des disques de pain azyme. On peut également le prescrire en solution neutralisée par le bicarbonate de soude et aromatisée avec un jus de citron ou un sirop d'écorces d'oranges amères.

Voici les formules les plus employées :

1° Acide mandélique	3 gr.
Bicarbonate de soude	1 gr. 50
Phosphate acide de soude	2 gr.
Sirop d'écorce d'orange amère	2 gr.
Eau distillée	30 gr.

A donner 4 fois par jour dans de l'eau.

2° Acide mandélique	48 gr.
Bicarbonate de soude	25 gr. 60
Eau distillée	480 gr.

On ajoutera un sirop suivant les préférences, pour aromatiser la mixture et on fera prendre 2 cuillerées à soupe 4 fois par jour.

3° Acide mandélique	2 gr.
Bicarbonate de soude	1 gr. 50
Sirop d'écorce d'orange amère	2 gr.
Eau distillée	30 gr.

A prendre 4 fois par jour.

Mais à toutes ces médications, il faudra ajouter la prise d'une drogue acidifiante. Celle-ci est en général mal tolé-

rée par l'estomac et irrite parfois les reins (Beckman et Van der Reiss). Il faudra être très prudent dans les prescriptions de ces produits dont voici les plus employés.

— Le chlorure d'ammonium employé dès le début à la dose de 8 grammes par Rosenheim provoqua la formation de cylindres hyalins et granuleux dans quelques cas; aussi a-t-il baissé la dose à 4 grammes qu'il donne en quatre fois sous forme de tablettes de 0,50, 2 tablettes 4 fois par jour ou enrobé par un mucilage.

— Le nitrate d'ammonium : 4 grammes par jour.

— Le biphosphate de soude très employé par les Américains.

— L'acide chlorydrique a été prescrit par Cook et Butchell.

Dans tous les cas, il est recommandé au malade de ne pas boire plus de *deux pintes* par jour, c'est-à-dire plus de 1.200 cc., ceci afin d'éviter une trop grande diurèse capable d'apporter une baisse de l'acidité urinaire et de la concentration de l'acide mandélique nuisible à son action antiseptique. Il est donc nécessaire de vérifier fréquemment le degré d'acidité des urines. C'est là un temps important du traitement qu'il faut faire tous les deux jours, le pH devant descendre au-dessous de 5,3.

Divers réactifs sont employés : Rosenheim emploie le rouge de méthylène; 5 gouttes de ce réactif dans 2 cc. d'urine doit donner en moins d'une minute une couleur rose si le pH est au-dessus de 5,3.

Grayson se sert d'un papier réactif avec une échelle colorimétrique qui se présente comme une méthode très facile et très satisfaisante au point de vue clinique. Les produits spécialisés ont adopté ce procédé ; il suffit de tremper un bout de papier pour avoir immédiatement la valeur du pH suivant qu'il vire de couleur ou non.

Pendant le traitement également, il faut recommander aux malades d'absorber peu de fruits et peu de légumes. Ces aliments ont tendance à élever le pH urinaire par la

polyurie qu'ils provoquent et les carbonates alcalins qu'ils engendrent.

Si, après application stricte du traitement mandélique tel que l'a posé Rosenheim, on n'obtient pas un pH suffisamment bas, on peut essayer le régime cétogène ou « Ketogenic diet », mais moins rigoureux que lorsqu'il est employé seul. Il cherche, ainsi que nous l'avons déjà dit, à limiter les hydrates de carbone et les protides et à augmenter les graisses dans la ration journalière. Il se produit dès lors une combustion anormale des graisses donnant naissance aux corps cétoniques qui agissent comme acides organiques et acidifient l'urine. La présence de ces corps est révélée par la simple réaction de Gerhardt; on aura donc soin de vérifier ainsi le pH au cours du traitement et de réduire les liquides.

Pour prescrire un régime cétogène, il faut avoir présent à l'esprit quelques données de physiologie que nous rappellerons. Pour vivre, il faut à un adulte un certain nombre de calories; des calculs ont permis d'établir ce chiffre qui est égal au poids du corps en kilogrammes multiplié par le chiffre 35 ou 40 : soit pour un homme de 60 kilos : $60 \times 40 = 2.400$ calories.

D'autre part, pour que les corps cétoniques apparaissent dans les urines, il est nécessaire que la quantité de graisses en grammes soit le double de la somme des hydrates de carbone et des protéines.

Sachant que l'organisme, pour assurer son équilibre, a un besoin constant d'un nombre de grammes de protéines égal au poids du corps en kilogrammes : 60 grammes dans ce cas, sachant aussi qu'un gramme de graisse développe 9 calories, un gramme d'hydrate de carbone 4 calories, et un gramme de protéines 4 calories, il sera facile d'établir un régime. Si nous représentons par G, H et P le nombre en grammes de graisses, de sucre et de protéines, nous avons :

$$9 G + 4 (H + P) = 2.400 \text{ calories.}$$

Or, nous savons que pour avoir des corps cétoniques dans l'urine, il faut donner des graisses en quantité double de la somme des hydrates de carbone et des protéines, soit :

$$G = 2 (H + P).$$

Remplaçons G par sa valeur, nous aurons :

$$18 (H + P) + 4 (H + P) = 2.400 \text{ calories.}$$

soit :

$$22 (H + P) = 2.400 \text{ calories.}$$

$$H + P = \frac{2.400}{22} = 109$$

Or, nous savons que $P = 60$ grammes.

Par conséquent $H = 109 - 60 = 49$ grammes.

Quant à G, puisqu'il est égal à $2 (H + P)$, son poids sera :

$$2 \times 109 = 218 \text{ grammes.}$$

Le régime de cet adulte sera de 218 grammes de graisses, de 40 grammes d'hydrates de carbone et de 60 grammes de protéines. Si nous voulons avoir une acidose plus poussée, nous porterons notre coefficient au triple ou au quadruple.

Malgré la facilité apparente de la conduite de ce traitement, il est difficile à suivre et provoque de l'amaigrissement, des vomissements et de la constipation. D'autre part, l'acétone abondante les premiers jours du traitement commence à diminuer vers le quinzième jour et le pH tend à revenir à la normale. L'organisme en effet tend à corriger le métabolisme anormal auquel il est soumis et parvient à s'adapter à son nouveau régime. Pour toutes ces raisons, il est conseillé de ne suivre ce traitement qu'une quinzaine de jours quitte à le reprendre par la suite.

Dérivés de l'acide mandélique. — Le mandélate d'ammonium est le plus employé. Il est prescrit à la dose de

12 grammes 4 fois par jour ; comme ce sel est très hygroscopique, on le formule sous forme de solution de 10 à 40 %. L'abaissement du pH urinaire est souvent suffisant ainsi pour favoriser l'action antiseptique de l'acide mandélique. Cependant il est utile de surveiller tous les jours l'acidité urinaire avec un papier réactif. Si le pH de 5,3 n'est pas spontanément obtenu, il faut en plus prendre 2 à 5 grammes de chlorure d'ammonium.

Newns et Wilson ont formulé la posologie chez l'enfant :

Jusqu'à six mois	2 gr.
De 6 mois à 2 ans	2 à 4 gr.
De 2 ans à 5 ans	4 à 6 gr.
De 5 ans à 12 ans	6 à 8 gr.

Ce produit, spécialisé à l'étranger, l'est aussi en France. Il se présente sous forme d'ampoules buvables de 5 cc. Chaque ampoule contient 3 grammes de produit actif. Chez l'adulte, on donnera chaque jour immédiatement après les repas du matin, du midi, de seize heures et du soir, une ampoule à boire dans un verre d'eau ou de vin.

Le mandélate de calcium vient à peine d'être créé en France. Il se présente en cachets; sans goût, presque pas nauséeux, c'est la forme la plus agréable. On le donne aux mêmes doses que l'acide mandélique et le mandélate d'ammonium. Il ne demande pas l'emploi de drogues acidifiantes.

On donne deux cachets 4 fois par jour, en ayant soin de restreindre les liquides à un litre comme toujours. Schnohr de Copenhague a remarqué que l'administration de ce produit entre les repas et délayé dans de l'eau pouvait supprimer les nausées.

Mode d'application du traitement. — D'une façon générale et avec tous ses dérivés, l'acide mandélique doit être administré de dix à quinze jours, avec un maximum de

vingt. On peut renouveler le traitement après un repos de dix jours; dans les affections anciennes, après guérison certaine, il est bon de continuer la médication aux doses ordinaires pendant 4 et 6 mois, à raison de 3 ou 4 jours par mois.

Pendant tout le traitement, les liquides doivent être limités à 1.200 grammes environ. La polyurie entraîne en effet une baisse de l'acidité urinaire et une diminution de la concentration de l'acide mandélique. Si le pH urinaire reste au-dessus de 5,3, après deux ou trois jours de traitement, il faut ou prendre une drogue acidifiante (2 à 5 grammes de chlorure d'ammonium ou augmenter la dose acidifiante, et cela jusqu'au moment où l'on obtient le pH désiré.

On veillera aussi à ce que les malades ne prennent pas de fruits ou de légumes. Au contraire, on leur permettra les viandes, le poisson, les fromages frais, les crèmes, le beurre et tous les aliments gras. Les albumines et les graisses aboutissent par leur transformation à la production de phosphates acides, d'acides aminés et d'acides gras, fortement acidifiants. On recommandera également le vin.

Un traitement ainsi mené, s'il est bien toléré, doit donner la guérison de l'infection urinaire entre 10 et 15 jours, mais on ne l'affirmera que si les urines donnent une culture stérile 5 ou 6 jours après l'arrêt du traitement.

Dans des cas rebelles de cystites et de pyélites, on peut également faire des lavages de vessie ou du bassinnet avec des solutions d'acide mandélique à 2 pour 100 neutralisé partiellement par un alcalin.

VII. — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS.

Toutes les infections urinaires peuvent bénéficier du traitement mandélique.

Les cas aigus réagissent très bien à l'acide mandélique. Cependant Rosenheim préconise la médication alcaline,

bien que l'acide mandélique lui ait donné de bons résultats et qu'il ait obtenu une chute rapide de la température dans plusieurs cas. « Le malade se trouve beaucoup mieux de l'usage des alcalins dans la période aiguë. La thérapeutique mandélique apparaît être peu désirable dans les cas fébriles où, premièrement, on ne peut pas limiter la boisson ; où, deuxièmement, il y a probablement un plus grand danger à produire des symptômes d'acidose et où, troisièmement, l'hyperacidité urinaire, facteur essentiel du succès, peut causer vraisemblablement de l'irritation rénale ». Cependant, les alcalins quoique soulageant les principaux symptômes ne guérissent que rarement ou pour ainsi dire jamais l'infection urinaire. En effet, beaucoup de malades continuent à cultiver le coli pendant des mois et des années après guérison de la première atteinte aiguë, et c'est là où l'acide mandélique se montre particulièrement heureux. Rosenheim conclut : « Le traitement correct des affections urinaires aiguës paraîtrait consister actuellement dans le soulagement immédiat des symptômes par des doses suffisantes d'alcalins et, quand la température est tombée, dans l'attaque de l'infection par l'acide mandélique ».

Dans les cas chroniques. C'est là le gros succès de la thérapeutique mandélienne. Des cas de pyélite chronique, de cystite, qui avaient résisté à toutes les autres formes de traitement, ont cédé avec l'acide mandélique. La pyurie, la pollakiurie et les douleurs disparaissent ou tout au moins sont supportables. La présence d'obstruction dans le trajet de l'urine, du bassin à la vessie, rend la stérilisation très difficile, mais dans de tels cas, on peut encore observer sinon des guérisons, du moins une amélioration très nette.

Gros avantage également, il permet au malade de suivre le traitement tout en continuant ses occupations et aussi lui évite la série des investigations urinaires.

Dans les pyélites de grossesse, Rosenheim conseille d'employer les alcalins jusqu'à chute de la température et de réserver l'acide mandélique pour traiter l'infection après

la délivrance. Si, malgré tout, les symptômes persistaient, on peut soulager la douleur et la pollakiurie par cette thérapeutique et, occasionnellement, stériliser le tractus urinaire.

Dans les pyélites post-partum et durant l'allaitement, l'infection est plus sensible à cette médication, sans effet toxique pour le nourrisson. La réduction des liquides peut, dans ces cas, abaisser la sécrétion lactée; aussi est-il recommandé de donner deux litres ou davantage de liquides. On peut aussi employer cette thérapeutique comme préliminaire à toute intervention instrumentale ou chirurgicale. Mais il faut savoir que toute ingestion d'acide n'est pas sans danger pour l'organisme et que l'administration de l'acide mandélique demande certaines précautions : connaissance de la valeur fonctionnelle des reins des malades, de la présence d'urée sanguine. Expérimentalement, Helmholtz et Osterberg ont montré l'élévation de l'urée sanguine après injection de mandélate de sodium chez le chien; Cook et Butchell, sur l'homme, ont trouvé une élévation de l'urée sanguine et une diminution de l'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine. Ces auteurs pensent qu'il faut prendre des précautions dans l'usage de cette drogue chez les gens qui ont une atteinte rénale ou qui sont âgés.

Son emploi sera donc formellement interdit chez les azotémiques et chez les insuffisants rénaux.

La néphrite chronique, la pyélonéphrite ascendante aiguë ou la sclérose rénale en rapport avec une suppuration ancienne contre-indiquent ce traitement. Il n'en est pas de même lorsqu'un rein seulement est atteint ; le rein sain peut avoir une fonction normale et l'urée sanguine rester à la normale. Seulement ce dernier excrétera une urine hyperacide et ne pourra avoir aucune utilité puisque le rein malade, lui, excrète très peu d'acide mandélique et le résultat sera nul.

Une néphrectomie antérieure n'est pas une contre-indication, si le rein restant a des fonctions normales. Deux

néphrectomisés ont été guéris par Rosenheim et trois par nous-même (I, VII, XII).

Holling et Platt eurent un bon résultat dans une infection urinaire compliquée de néphrite aiguë.

Lyon et Dunlop rapportent deux cas de tuberculose vésicale avec infection secondaire guérie par cette thérapeutique. Il n'en est pas moins vrai que la tuberculose confirmée de l'appareil urinaire sera une contre-indication formelle du traitement mandélique, à moins que, dans un cas insupportable, il n'y ait infection secondaire surajoutée. De toutes façons et pour être certain de l'innocuité du traitement, il faut de temps en temps faire examiner les urines et faire *rechercher les cylindres*, d'autre part examiner avec soin les malades pour saisir les premiers signes d'acidose. Ainsi, conclut Rosenheim, beaucoup de malades qui paraissent ne pas supporter le traitement peuvent être guéris. Les échecs observés sont parfois explicables par l'existence de lésions pyélo-urétérales, mises en évidence par l'urographie. Il convient d'instituer une thérapeutique étiologique. L'acide mandélique en effet vise uniquement l'antisepsie des voies urinaires.

On mettra tout en œuvre pour lutter contre les facteurs de colibacillurie. Si nous avons affaire au syndrome entéro-rénal d'Heitz-Boyer, le plus fréquent, nous traiterons les troubles entéro-colitiques. Si nous avons affaire à un prostatique, nous interviendrons médicalement ou chirurgicalement pour enlever la source d'infection.

Ainsi conçu, le traitement mandélique est fort encourageant et donne une proportion de 70 à 80 % de guérisons (statistiques américaines).

VIII. — CONCLUSIONS.

1° La thérapeutique mandélienne — aboutissant des études sur le régime cétogène et l'acide B. oxybutirique — a

été appliquée en Amérique dès 1933, dans les affections urinaires surtout colibacillaires. Les statistiques publiées sont tellement concluantes par le nombre de guérisons, que nous avons voulu nous rendre compte de la valeur curative exacte de l'acide mandélique.

2° L'acide mandélique est un corps de la série aromatique que l'on trouve dans différentes parties de végétaux, surtout dans les amandes amères.

3° Le pouvoir bactéricide de cet acide dépend de sa concentration et du pH urinaire. Au fur et à mesure que le pH s'élève, l'action antiseptique de l'acide mandélique diminue. Avec un pH de 5,3, 12 grammes d'acide mandélique doivent être absorbés journellement.

4° A l'acide mandélique, il faut ajouter une médication acidifiante mal supportée.

5° Les dérivés de cet acide, les mandélates de sodium, d'ammonium et surtout de calcium, ont la double propriété d'acidifier et de rendre bactéricides les urines.

6° Nos résultats confirment les statistiques étrangères. L'acide mandélique et ses dérivés ont une efficacité très grande dans les infections urinaires colibacillaires, supérieure à tous les traitements préconisés jusqu'à ce jour.

7° Sur 16 malades traités, nous avons obtenu 15 guérisons ou améliorations très importantes. Nous n'avons relevé qu'un seul échec.

8° Les cas aigus réagissent moins bien que les formes chroniques. Les échecs observés sont dus, soit à l'existence de lésions anatomiques au niveau des voies urinaires, soit à l'impossibilité d'obtenir un pH urinaire inférieur à 5,5.

9° Dans les cas rebelles, il est bon de recommencer le traitement, malgré la guérison apparente. On peut ainsi éviter des rechutes par un traitement d'entretien aux doses ordinaires et à raison de 3 à 4 jours par mois pendant six mois.

10° Les quelques accidents cliniques signalés après administration d'acide mandélique, tels que nausées, céphalées,

diarrhée, irritation rénale avec cylindrurie, hématuries, sont beaucoup moins fréquents et moins graves lorsqu'on utilise les dérivés de cet acide.

11° Actuellement, le mandélate de calcium est, d'après l'expérience de nos maîtres et de nous-même, le produit de choix parmi les différents dérivés mandéliens.

Facile à prendre, bien supporté par les malades, acidifiant et rendant bactéricides les urines, ce produit sera d'un grand secours pour le médecin en présence d'infections colibacillaires chroniques si souvent rebelles à toute thérapeutique.

CONCLUSIONS

I. La thérapeutique mandélienne — aboutissant des études sur le régime cétogène et l'acide B. oxybutirique — a été appliquée en Amérique dès 1933, dans les affections urinaires surtout colibacillaires. Les statistiques publiées sont tellement concluantes par le nombre de guérisons que nous avons voulu nous rendre compte de la valeur curative exacte de l'acide mandelique.

II. L'acide mandélique est un corps de la série aromatique que l'on trouve dans différentes parties de végétaux, surtout dans les amandes amères.

III. Le pouvoir bactéricide de cet acide dépend de sa concentration et du pH urinaire. Au fur et à mesure que le pH s'élève, l'action antiseptique de l'acide mandelique diminue. Avec un pH de 5,3, 12 gr. d'acide mandélique doivent être absorbés journellement.

IV. A l'acide mandelique, il faut ajouter une médication acidifiante mal supportée.

V. Les dérivés de cet acide, les mandélates de sodium, d'ammonium, et surtout de calcium ont la double propriété d'acidifier et de rendre bactéricides les urines.

VI. Nos résultats confirment les statistiques étrangères. L'acide mandélique et ses dérivés ont une efficacité très grande dans les infections urinaires colibacillaires, supérieure à tous les traitements préconisés jusqu'à ce jour.

VII. Sur 16 malades traités, nous avons obtenu 15 guérisons ou améliorations très importantes. Nous n'avons relevé qu'un seul échec.

VIII. Les cas aigus réagissent moins bien que les formes chroniques. Les échecs observés sont dus, soit à l'existence de lésions anatomiques au niveau des voies urinaires, soit à l'impossibilité d'obtenir un pH urinaire inférieur à 5,5.

IX. Dans les cas rebelles, il est bon de recommencer le traitement malgré la guérison apparente. On peut ainsi éviter des rechutes par un traitement d'entretien aux doses ordinaires et à raison de 3 à 4 jours par mois pendant six mois.

X. Les quelques accidents cliniques signalés après administration d'acide mandélique, tels que nausées, céphalées, diarrhée, irritation rénale avec cylindrurie, hématurie, sont beaucoup moins fréquents et moins graves lorsqu'on utilise les dérivés de cet acide.

XI. Actuellement, le mandelate de calcium est, d'après l'expérience de nos maîtres et de nous-même, le produit de choix parmi les différents dérivés mandéliens.

Facile à prendre, bien supporté par les malades, acidifiant et rendant bactéricides les urines, ce produit sera d'un grand secours pour le médecin en présence d'infections colibacillaires chroniques si souvent rebelles à toute thérapeutique.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président.
DUVERGEY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 novembre 1937
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander** (F. W.). — « Le mandelate de sodium dans les cystites chroniques » (*Lancet*, t. I, p. 391, 1936).
- Ammon** (R.), **Geider** (W.). — « Die asymetrische Spaltung homologer Race misher Mandelsaureester durch Menschenleberesterase » (*Biochem. Ztschr.* 249 : 470-475, 1932).
- Ammon** (R.), **Roma** (P.), **Oelkers** (H. A.). — « Fermentative Mandelsaureesterbildung » (*Biochem. Ztschr.* 231 : 59-66, 1931).
- Braasch** (W. F.). — « L'acide mandélique et les infections urinaires » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 27 mars 1937).
- Carroll**, **Lewis**, **Kappel**. — « L'acide mandélique, antiseptique urinaire. Etude clinique » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 28 nov. 1936).
- Chaplin** (S.). — « Symptômes d'intolérance par l'acide mandélique » (*The Brit. Med. J.*, n° 3909, 7 déc. 1935, p. 1106).
- Clark** (A. L.) et **Helmholz** (H. F.). — « Traitement de la colibacillurie par le régime cétogène » (*Proc. Staff Meel. Mayo Clin.*, p. 605-609, 1931).
- Clark** (A. L.) et **Heltz** (B. F.). — « Un traitement simplifié de la bacillurie » (*J. Amer. med. Assoc.*, 1935, 104, 289).
- Clark** (A. L.) — « Etat actuel des régimes diététiques dans les infections urinaires » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 17 octobre 1936).
- Clark** (A. L.) et **Bigsby** (F. L.). — « Le traitement des infections de l'arbre urinaire par le régime cétogène et par l'acide mandélique » (*Journ. of. Urology*, janvier 1937).
- Cook** (E. N.). — « Nouvelles études sur l'usage de l'acide mandélique dans les infections du tractus urinaire » (*Proceed. Mayo Clin.* 12, 14, 17 avril 1937, p. 215).
- Cook** (E. N.) et **Buchtel** (H. A.). — « L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires » (*J. Amer. med. Assoc.*, 28 nov. 1936).

- Cruickshank** (N.). — « Traitement des infections urinaires » (*The Brit. Med. Journ.*, 19 septembre 1936).
- Cubitt** (A. W.). — « Inconvénient résultant de l'emploi du chlorure d'ammonium » (*Lancet*, 1936, I, 923).
- Dalsace** (R.). — « Un nouvel antiseptique urinaire : l'acide mandélique » (*Presse Médicale*, n° 26, p. 499, 31 mars 1937).
- Dolan** (L. P.). — « Expériences faites avec le mandélate d'ammonium dans les infections urinaires : relation des résultats obtenus dans seize cas de types variés d'infection quelles que soient par ailleurs les conditions pathologiques des patients » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 107, n° 22, novembre 1936, p. 1800).
- Dupeux Blanche**. — *Régime cétogène de l'épilepsie. Son application pratique* (Thèse de Paris, 1932).
- Duvergey** (H.). — « L'acide mandélique et ses dérivés dans le traitement des infections urinaires » (*Gaz. des Hôp.*, n° 49, 19 juin 1937, p. 797).
- Elaut** (Pr.). — « Du traitement de la pyélo-cystite colibacillaire par acidification des urines » (*Vlaamsch Geneesk Tyds.*, 27 janvier 1937).
- Fuller** (A. T.). — « La nature des substances bactéricides dans l'urine des malades suivant le régime cétogène » (*Biochem. J.* 1933, p. 37, 976).
— « Le régime cétogène. Nature des agents bactéricides » (*Lancet*, 1933, I, 855).
- Fuller** (A. T.) et **Colebrook**. — « Le traitement des infections urinaires dans la puerpéralité par le régime cétogène » (*Lancet*, 1933, II, 735).
- Grayson-Carrol, Bransford-Lewis, Louis-Kappel**. — « L'acide mandélique, antiseptique urinaire » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 107, n° 22, novembre 1936, p. 1796).
- Helmholz** (F. H.). — « Le régime cétogène dans le traitement des infections urinaires chez l'enfant » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1932, 99, 1305).
— « Résultats thérapeutiques obtenus avec le régime cétogène dans les infections urinaires » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1935, 105, 778).
- Helmholz** et **Osterberg** (A. E.). — « La concentration de l'acide B. oxybutyrique et le pH. dans l'urine infectée » (*Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, 1934, 9, 46).

- « Vitesse d'excrétion et pouvoir bactéricide de l'acide mandélique dans les urines » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 107, n° 22, novembre 1936, p. 1794).
- Holling, Scheff, Lond, Platt.** — « Traitement des infections urinaires par le mandélate de sodium » (*Lancet*, 1936, I, 769).
- Hubly (J. W.) et Masson (J. C.)**. — « La thérapeutique de l'acide mandélique : complément des soins post-opératoires de la vessie » (*Proceed. Mayo Clin.*, n° 23, 9 juin 1937, p. 353).
- Holling et Platt.** — « L'acide mandélique et le mandélate d'ammonium dans le traitement des infections urinaires » (*Lancet*, 4 avril 1936, I).
- James (W. L.)**. — « Erythématose fébrile pendant le traitement à l'acide mandélique » (*Brit. Med. J.*, n° 3989, 19 juin 1937, p. 1260).
- Jomain (J.)**. — « Une nouvelle thérapeutique des infections urinaires l'acide mandélique et ses dérivés » (*Ann. Med. Chir.*, I, n° 3, n° 3, 15 décembre 1936, p. 78).
- Lavalié (G.)**. — « Nouvelles études sur l'usage de l'acide mandélique dans les infections du tractus urinaire » (*Conc. Med.*, n° 26, 27 juin 1927, p. 1952).
- Lyon (D. M.) et Dunlop (D. M.)**. — « L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires » (*Brit. Med. J.*, n° 3909, 7 décembre 1935, p. 1096).
- Mackenzie (K.)**. — « L'acide mandélique dans les infections urinaires » (*Brit. Med. J.*, 73, n° 39, 27 février 1937).
- Manson Barh (P. H.)**. — « Thérapeutique par l'acide mandélique » (*Brit. Med. J.*, I, 439, 1936).
- Newns (G. H.), Lond, Wilson et Mc Gill.** — « L'acide mandélique dans le traitement de la pyélite de l'enfance » (*Lancet*, 2, 1087, 1936).
- Osterberg (A. E.) et Helmholtz (H. F.)**. — « Détermination de l'action bactéricide de la « Ketourine » (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1934, 102, 1931).
- Pagniez (P. H.)**. — « Traitement de certaines infections urinaires par le régime cétogène » (*Presse Médicale*, n° 31, p. 633, avril 1934).
- Pagniez et Plichet (A.)**. — « Le régime cétogène » (*Journal Urologie*, 39 juin 1935).

- Plichet** (A.). — « Le traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et le mandélate » (*Presse Médicale*, n° 87, p. 1696, octobre 1936).
- Ravina** (A.). — « Le traitement de certaines infections urinaires par le régime cétogène » (*Presse médicale*, n° 31, avril 1934).
— « Traitement des infections urinaires par l'acide mandélique et ses dérivés » (*Presse Médicale*, n° 18, 3 mars 1937).
- Riches** (E.-W.). — « Traitement d'une hydronéphrose par l'acide mandélique » (*Brit. Med. J.*, 2, 439, 1936) (*Lancet*, février 1936).
- Robb** (D. C.). — « Le régime cétogène dans le traitement des infections urinaires » (*Brit. Med. J.*, 1933, 2, 1158).
- Rosenheim** (M. L.). — « L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires » (*Lancet*, 1936, II, 1058).
— « L'acide mandélique » (*Lancet*, 1936, II, 741).
- Rosenheim** (M. L.), **Camb** et **Lond**. — « L'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires » (*Lancet*, II, 1083, 1936).
- Rosenheim** (M. L.) et **Riches** (E. W.). — « Discussion sur les antiseptiques rénaux y compris les mandélates de sodium et d'ammonium » (*Proc. R. Soc. Med.*, 30, n° 4, février 1937, p. 501).
- Rosenmund** (K. W.), **Schindler** (H.). — « Ueber die katalytische Reduktion von Mandelsauren » (*Arch. d. pharm.* 266 : 281-283, mai 1928).
- Schnohr** (E.). — « Traitement des affections urinaires par le mandélate de calcium » (*Lancet*, 232, n° 5932, 8 mai 1937, p. 1104).
- Toll**. — « Asthme avec bacillurie traité par l'acide mandélique » (*Brit. Med. J.*, 1836, I.640).
- Venulet**, **Goegel**, **Tislowitz**. — « Influence de l'ammoniaque sur l'équilibre acido-basique » (*C. R. Soc. Biol.*, octobre 1935, 1139).
- Wilkinson** (R.). — « Thérapeutique par l'acide mandélique » (*Brit. Med. J.*, 1936, I, 439) (*Lancet*, 1936, I, 483).
— « L'acide mandélique dans les infections urinaires » (*Pharm. J.*, 1935, 135, 299).

Imp. BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux (France). 1937

